

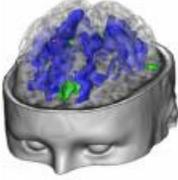
La Lettre des Neurosciences



La Lettre - Automne / Hiver 2023

Vol. 65 No 1 (2023) | Publié le 7 décembre 2023

Sommaire

<p>HISTOIRE DES NEUROSCIENCES</p>  <p>Encartage cérébral du corps lors d'une émotion : le cerveau cartésien à...</p> <p>Par Damien Lacroux</p> <p>Voir l'article </p>	<p>DOSSIER</p>  <p>Les émotions dans tous leurs états</p> <p>Par Nathalie Mandairon, Jérémy Danna et Yves Tillet</p> <p>Lire le dossier </p>	<p>TRIBUNE LIBRE - QUESTION D'ACTUALITÉ</p>  <p>Le discours de la neuro-pédagogie et son penchant néolibéral</p> <p>Par Cédric Brun, François Gonon</p> <p>Voir l'article </p>
<p>LECTURE ALFRED FESSARD</p>  <p>GnRH, neurodéveloppement et cognition</p> <p>Par Vincent Prévot</p> <p>Voir l'article </p>	<p>SEMAINE DU CERVEAU</p>  <p>Semaine du cerveau, édition 2023 : une programmation riche et variée</p> <p>Par Armelle Rancillac, François Tronche</p> <p>Voir l'article </p>	<p>NOUVEAUTÉS EN NEUROSCIENCES</p>  <p>De l'hypothèse inflammatoire de la dépression vers les traitements...</p> <p>Par Bruno Aouizerate, Lucile Capuron</p> <p>Voir l'article </p>

Edito

Avant de commencer la rédaction de cet éditto à 4 mains, j'aimerais remercier tous mes collègues du Comité de Rédaction pour leurs félicitations après la médaille qui m'a été décernée par la présidente. Sans leur collaboration, la Lettre ne serait pas ce qu'elle est et je souhaite naturellement les associer à cette distinction. Merci à toutes et à tous pour votre aide précieuse.

Yves Tillet



PAR YVES TILLET ET JEREMY DANNA

L'expertise scientifique, l'aide à la décision des pouvoirs publics, font parties des missions du chercheur. Ainsi, les résultats de nos recherches sont sensés éclairer les prises de décisions de nos dirigeants. Dans le domaine des neurosciences, de nombreuses études ont démontré la toxicité de certaines molécules, parmi lesquelles le glyphosate figure en bonne place. Nous avons publié une tribune libre sur ce sujet « Le Glyphosate est-il neurotoxique ? » dans la Lettre n°58. Après tous les résultats compilés par les scientifiques, comment comprendre la décision de renouveler l'utilisation de cet herbicide pour 10 nouvelles années, prise par nos dirigeants au niveau national et Européen ? Toutes les observations balayées d'un revers de main. Quel manque de considération pour la recherche. Une décision qui suscite naturellement la colère des chercheurs.

De la colère il en sera question dans le Dossier de cette Lettre, non pas en lien avec une quelconque décision politique ou une injustice, mais simplement parce que dans ce dossier, nous avons essayé de faire le point sur les émotions, dans toutes leurs dimensions, ou presque. Elles prennent une place importante dans notre quotidien, elles sont partout, dans nos prises de décisions, nos capacités d'apprentissages... La détection des émotions est un point essentiel dans les relations entre les individus, et pourtant, elles nous échappent parfois, sont quelquefois difficiles à maîtriser et nous ne savons toujours pas comment elles prennent

naissance dans le cerveau. Les animaux expriment-ils les mêmes émotions que nous ? Pour cela nous avons demandé aux meilleurs spécialistes de nous éclairer sur ces différents aspects. Vous apprendrez ainsi que les oiseaux sont capables de rougir de plaisir. Les études de comportement et en imagerie montrent que les bébés sont capables de distinguer la joie ou la peur dès les premiers mois de vie. La perception des émotions varie avec l'âge, parfois exacerbées à l'adolescence et parfois émoussées au cours du vieillissement... Mais la perception des émotions fait aussi parfois défaut, et certaines pathologies comme la maladie d'Alzheimer entraînent de véritables troubles des émotions. Retrouvez toutes ces facettes de nos émotions dans ce passionnant dossier coordonné par Nathalie Mandairon et nous deux.

Dans la rubrique Histoire des Neurosciences, Damien Lacroux, historien et philosophe des sciences, actualise nos conceptions du dualisme cartésien en se penchant sur la place du corps dans la perception des émotions chez Descartes. Il confronte la théorie Cartésienne de l'encartage cérébral du corps, un aspect de l'œuvre de Descartes largement méconnues, aux théories plus récentes du cérébrocentrisme exprimées par Joseph Ledoux et Antonio Damasio. La place du corps dans la perception des émotions n'est clairement pas une idée neuve. Un excellent complément au dossier.

Dans les Nouveautés en Neurosciences, Bruno Aouizerate et Lucile Capuron abordent la dépression,

l'une des plus fréquentes pathologies psychiatriques, avec le prisme de l'immuno-inflammation et montrent comment l'inflammation est aussi une composante des mécanismes physiopathologiques de la dépression. Ces avancées pourraient permettre de proposer de nouveaux traitements personnalisés aux patients dont la dépression résiste aux antidépresseurs. A lire avec intérêt même sans être déprimés.

Vous lirez sous la plume de François Gonon et Cédric Brun dans la Tribune Libre que les neurosciences se retrouvent parfois dans l'arène politico médiatique, notamment avec la neuropédagogie. On se souvient tous de l'argument des neurosciences pour dénoncer la méthode globale d'apprentissage de la lecture et de la présence de nombreux neuroscientifiques au sein du Conseil scientifique de l'Éducation nationale mis en place en 2018. Au-delà de ce constat, François Gonon et Cédric Brun se sont penchés sur la place des neurosciences dans les médias et la politique, et ils nous livrent une analyse du positionnement tout à fait original de notre discipline dans cet environnement. C'est un volet très intéressant que vous ne soupçonnez peut-être pas, comme nous avant la lecture de leur article. Notre discipline est aussi un vrai sujet d'étude !

Nous avons souhaité enrichir le contenu de la Lettre avec la publication d'un article par le lauréat de la Lecture Fessard. Vous découvrirez ainsi l'article de Vincent Prévot (Lauréat 2023) à propos de ses travaux

sur les neurones à GnRH. Vincent nous fait découvrir comment ce neuropeptide connu initialement pour le contrôle de la reproduction, étend son influence à de nouvelles fonctions : le neurodéveloppement et la cognition... Le cercle de la neuroendocrinologie s'étend. A lire absolument !

En suivant dans ce numéro, vous trouverez le point sur l'édition 2023 de la Semaine du Cerveau fait par Armelle Rancillac et François Tronche qui nous rapportent de nombreuses actions originales, à Poitiers et à Lyon par exemple. Pour que l'édition 2024 surpasse celle de 2023, c'est le moment de vous mobiliser et de préparer vos interventions, les retours gratifiants sont garantis.

Enfin, n'oubliez pas les journées Thématique de la Société des Neurosciences qui se dérouleront les 23 et 24 mai 2024 à Bordeaux sur le thème "Neurosciences et intelligences artificielles : mécanismes, perspectives et conséquences" où nous espérons vous rencontrer nombreux.

Nous espérons que vous aurez autant de plaisir à lire cette Lettre que nous en avons eu à la préparer, et nous terminerons en vous souhaitant de belles fêtes de fin d'années et une excellente année 2024, pleine d'émotions positives, en neurosciences bien sûr mais aussi pour tous vos projets.

Bonne lecture.

Encartage cérébral du corps lors d'une émotion : le cerveau cartésien à l'épreuve de deux théories neuroscientifiques

DAMIEN LACROUX

Philosophie moderne, histoire et philosophie des neurosciences, CRHI, Université Côte d'Azur

Les théories contemporaines de l'encartage cérébral du corps lors d'une émotion défendent paradoxalement le rôle central que joue le corps lors d'une émotion tout en soutenant la priorité qu'a le cerveau sur le corps pour générer les émotions dans l'esprit. Nous détaillons deux versions de cette thèse en revenant sur les travaux des neurobiologistes Antonio Damasio et Joseph LeDoux. Nous confrontons alors ces thèses à la psychophysiologie cartésienne du XVII^e siècle, pionnière sur la question mais trop souvent méconnue de l'histoire des neurosciences.



René Descartes (1596-1650)

Introduction

L'idée que le corps joue un rôle central dans le phénomène émotionnel n'est pas nouveau et remonterait au XIX^e siècle. Cette thèse dite « périphéraliste » est le plus souvent attribuée au psychologue William James (1). Selon lui, on ne peut ressentir une émotion que si le cerveau est informé *par* le corps de ce qui se passe *dans* le corps. L'émotion perçue se réduit alors à l'ensemble des sensations de ces modifications corporelles. La thèse de James a connu de fortes critiques, notamment de la part des physiologistes Walter Cannon et Philip Bard (2) pour qui l'expérience émotionnelle n'attend pas les retours des afférences du corps pour être sentie par le sujet. Si cette thèse que l'on pourrait qualifier de « cérébrocentriste » s'est largement imposée par la suite durant presque un siècle, laissant dans l'ombre la théorie jamesienne, de nouvelles théories réhabilitent le corps et son rôle central dans sa relation avec le cerveau lors d'une émotion. Les neurobiologistes Antonio Damasio (3, 4 et 5) et Joseph LeDoux (6) ont ainsi proposé, dès la fin du

XX^e siècle et le début du XXI^e siècle, de redonner au corps un rôle central dans le phénomène émotionnel sans rompre pour autant avec le cérébrocentrisme qui s'est imposé jusqu'alors.

Parmi les nombreuses thèses avancées par le neuroscientifique Antonio Damasio pour rendre raison du fonctionnement neurologique de nos émotions, la question de l'encartage cérébral (*mapping*) du corps, c'est-à-dire la somatotopie dans les cortex moteur et somatosensoriel, soulève de nombreuses questions philosophiques. Soutenir que l'émotion telle qu'elle est ressentie qualitativement par le sujet qui en fait l'expérience (ce qu'Antonio Damasio nomme le sentiment de l'émotion -*feeling of emotion*-), se réduit aux sensations des modifications locales du corps, c'est soutenir, dans le sillon de William James (1), que le contenu de l'émotion vécue n'est rien d'autre qu'une perception du corps (7). Toutefois, la thèse de l'encartage cérébral du corps stipule non seulement que certaines parties du cerveau servent d'intermédiaire entre l'état du corps modifié et la synthèse de ces

modifications sous la forme du sentiment de l'émotion, mais aussi que cet intermédiaire pourrait se passer des afférences en provenance du corps. Autrement dit, cette théorie soutient que le cerveau est en mesure de représenter à l'esprit un état du corps en l'absence d'informations qui devraient être renvoyées par le corps lui-même. L'encartage cérébral du corps est une théorie de la représentation cérébrale où le représentant est présent mais où le représenté est absent. Cette théorie conduit à un cérébrocentrisme bien particulier qui soutient que le cerveau peut produire l'émotion en l'absence des afférences en provenance du corps et que, paradoxalement, le contenu de l'état mental qui émerge de ces stimulations cérébrales se réduit à la perception d'un état du corps.

Notre contribution questionne philosophiquement ce paradoxe et revient aux thèses cartésiennes sur la question de la relation entre le cerveau et le corps lors d'une émotion pour mettre en perspective cette difficulté. En effet, dès le XVII^e siècle René Descartes soutenait, avec les connaissances et les concepts de son temps, que la passion (c'est-à-dire l'émotion) ressentie dans l'âme (qui est synonyme d'esprit) contient en elle-même le sentiment des organes du corps en cours de modification. Cette thèse repose chez Descartes sur une explication neurophysiologique qui se rapproche fonctionnellement des théories contemporaines de l'encartage cérébral. Ce retour à Descartes s'avère fructueux sur plusieurs plans. Il permet d'abord d'enrichir l'histoire des neurosciences à partir d'une source peu travaillée mais pourtant centrale sur la question de la relation entre l'esprit, le cerveau et le corps lors d'une émotion : cette réflexion historique nous conduit à expliciter les filiations et les ruptures entre ces théories pour en questionner l'origine cartésienne. Enfin cette étude comparative ouvre une réflexion plus générale sur le cérébrocentrisme sous-jacent des neurosciences de l'émotion, et elle interroge en retour l'existence et le statut d'un cérébrocentrisme cartésien qui pourrait différer de ce que l'on rencontre dans le champ des neurosciences (8, p125-169).

L'encartage cérébral du corps lors d'une émotion : un cérébrocentrisme qui ne dit pas son nom ?

L'encartage cérébral selon Antonio Damasio : un cérébrocentrisme fort ?

Pour comprendre comment le cerveau est en mesure de construire des représentations neuronales d'un certain état du corps, il faut préalablement revenir aux boucles de simulation (*as if loop*) que décrit Damasio dans son ouvrage *L'Erreur de Descartes* :

« Bien que je pense que, dans de nombreux cas, la capacité d'exprimer et ressentir des émotions ait précisément besoin de se réaliser de cette façon, c'est-à-dire du cerveau vers le corps, et retour au cerveau, je pense aussi que, dans de nombreux cas, le cerveau apprend à confectionner l'image affaiblie d'un état « émotionnel » du corps (an emotional body state), sans avoir à reproduire ce dernier dans le corps proprement dit. (...) L'activation de certains neurones modulateurs du tronc cérébral et la mise en œuvre de leurs réponses court-circuitent le corps (...). Il existe donc des mécanismes neuronaux qui nous procurent des perceptions « comme si » elles provenaient d'états émotionnels, comme si le corps les exprimait véritablement. Ces mécanismes de simulation nous permettent donc de court-circuiter le corps, et d'éviter un processus lent et consommateur d'énergie. Nous évoquons grâce à eux, quelque chose ressemblant à la perception d'une émotion par le biais du cerveau et de lui seul. Mais je doute, cependant, que cette perception soit la même que celle émanant d'un état du corps réel. » (3, p214-215)

Suite à un stimulus émotionnel, le cerveau est en mesure de simuler une émotion que le sujet ressent dans son esprit comme si cette dernière provenait des courants afférents du corps. Il s'agit d'un échange d'informations strictement intracérébral entre les afférences sensorielles, les cortex sensoriels, le cortex prémoteur, le cortex préfrontal et le cortex somatosensoriel : la stimulation des réseaux de neurones dans le cortex somatosensoriel fait sentir dans l'esprit des émotions dans la mesure où c'est cette même région cérébrale qui est stimulée par les courants afférents qui proviennent du corps lors des modifications homéostatiques lorsque se déclenche l'émotion dans le corps (figure 1). Toutefois, la stimulation des réseaux de neurones dans le cortex somatosensoriel par d'autres aires du cerveau précède ici la stimulation de ces mêmes réseaux par les afférences en provenance du corps ; d'où cette idée que la boucle de simulation court-circuite le corps et qu'elle précède la boucle neuro-somatique impliquée dans ces afférences. Les boucles de simulations (figure 1) permettent à certaines régions cérébrales excitées par un stimulus de générer directement des signaux vers d'autres zones cérébrales qui traitent habituellement les signaux en provenance du corps : les cortex préfrontaux et prémoteurs peuvent directement stimuler les cortex somatosensoriels, ce qui entraîne dans l'esprit le sentiment d'une émotion (5, p125). Le sentiment de l'émotion en question correspond alors à la perception d'une modification corporelle qui n'a pas (encore) lieu dans le corps. La boucle de simulation est toujours antérieure au

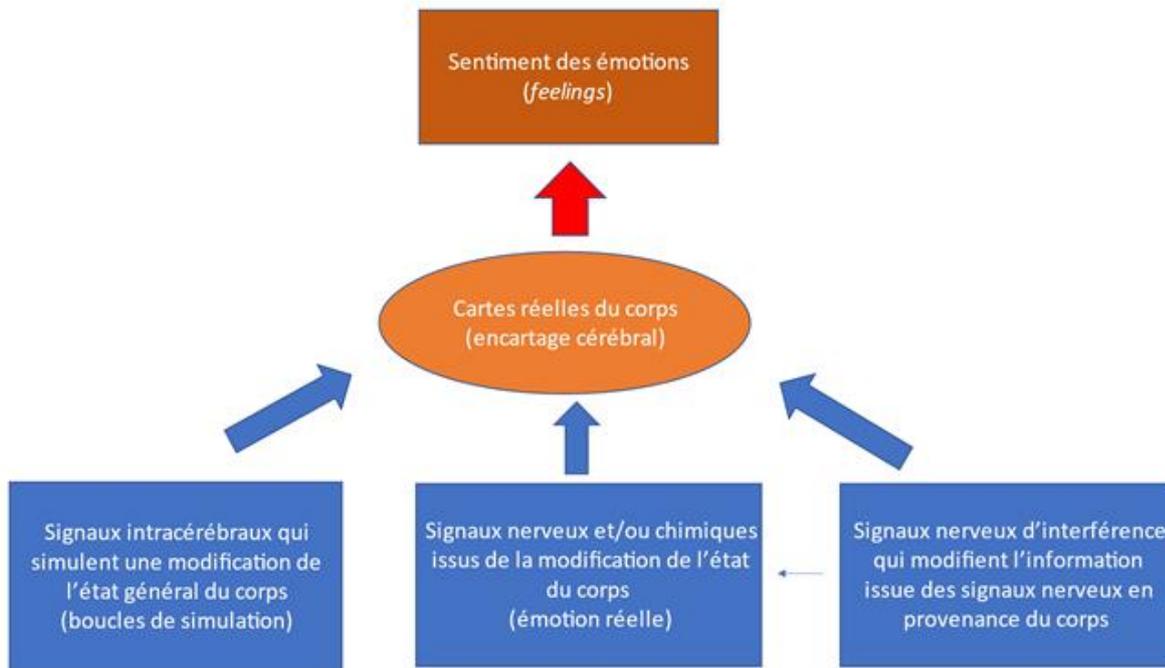


Figure 2 : Les trois principales causes à l'origine du phénomène d'encartage cérébral du corps

imaginée) qui n'a pas encore eu lieu dans votre corps (ou qui est en train d'avoir lieu) au moment où vous la ressentez. Dans ce cas précis, c'est bien le cerveau qui simule la chose avant même que le corps n'ait eu le temps de l'informer de l'ensemble des modifications somatiques qui sont en cours d'exécution. Ainsi, les cartes cérébrales du cortex somatosensoriel sont dépendantes à la fois : 1) des signaux intracérébraux qui modifient directement l'activité des réseaux de neurones du cortex somatosensoriel sans passer par le corps, 2) des signaux afférents en provenance du corps et 3) des signaux cérébraux qui modifient en cours de route une partie des signaux afférents, (Figure 2).

Précisions de Joseph LeDoux : vers un cérébrocentrisme faible ?

Tout comme Damasio, le neurobiologiste Joseph LeDoux a proposé également une évaluation ontologique de l'émotion similaire : selon lui les courants afférents en provenance du corps sont trop lents pour jouer le rôle unique de cause de l'expérience émotionnelle (6, p288 et 9, p68-90). La rétroaction du corps s'effectue bien mais de façon partielle au moment où l'émotion est véritablement sentie et perçue par la conscience. Cela conduit LeDoux à considérer, dans le sillage des travaux de Damasio, que le cerveau peut générer des boucles de simulation pour stimuler en avance des réseaux de neurones qui auraient été

stimulés à partir des informations afférentes en provenance des viscères (6, p290). Toutefois, il défend une position ontologique différente de Damasio ; sa thèse défend une forme d'apprentissage préalable. Pour LeDoux, une boucle de simulation ne peut pas se produire si une rétroaction réelle du corps ne s'est pas préalablement produite :

« Vous ne pouvez pas avoir une expérience émotionnelle soutenue sans rétroaction de l'organisme ou sans au moins les souvenirs à long terme qui permettent la création d'une rétroaction de type « comme si » [=boucle de simulation]. Mais même cette dernière doit être apprise à la suite d'une occasion bien réelle. Le corps est crucial pour une expérience émotionnelle, soit parce qu'il donne les sensations qui font ressentir les émotions d'une certaine manière sur le moment, soit parce qu'il a déjà fourni ces sensations associées à des émotions spécifiques » (6, p293)

Cela n'entre pas en contradiction avec la dissociation damasienne entre l'état réel du corps (statut somatique) et les cartes réelles du corps (statut neuropsychologique), mais cette remarque affaiblit le cérébrocentrisme de cette thèse. Pour que le cerveau puisse générer des cartes cérébrales associées psychologiquement au sentiment d'un certain état du corps, il faut nécessairement que le corps, via des signaux afférents hormonaux ou nerveux, ait préalablement informé directement le cortex somatosensoriel de son état actuel. Une fois ce type d'encartage cérébral réalisé, le cerveau peut produire à nouveau de façon autonome ce même type d'encartage

en court-circuitant la boucle neuro-somatique classique. Mais cela suppose que le cerveau ne puisse pas se passer du corps dans un premier temps.

Si donc LeDoux et Damasio reconnaissent le rôle central de l'encartage cérébral du corps lors d'une émotion, l'altération réelle du corps est cruciale pour LeDoux, là où elle semble être en revanche plus accessoire pour Damasio. Cette nuance traduit un cérébrocentrisme à deux vitesses. On peut clairement parler de cérébrocentrisme dans la mesure où le cerveau n'est pas simplement passif dans sa réception des afférences en provenance du corps. Il agit pleinement pour établir les cartes neuronales qui vont sous-tendre les sentiments des émotions, et cette action prime le plus souvent sur les informations que lui renvoie le corps. Toutefois, LeDoux affirme explicitement que le cerveau ne dicte pas totalement les cartes neuronales en question mais qu'il les co-construit en modulant son activité en fonction des afférences du corps.

Avec la thèse de l'encartage cérébral du corps, les neurosciences proposent des distinctions conceptuelles qui sont absentes en tant que telles de la psychophysique cartésienne. L'*état réel du corps* lors d'une émotion se distingue des *cartes cérébrales réelles du corps*, sachant que le cerveau peut encarter un état du corps qui diffère de l'état actuel du corps. De plus, *le sentiment réel du corps* ne reflèterait pas l'état réel du corps mais plutôt un état du corps construit de toute pièce par le cerveau. C'est à partir de ce réservoir de distinctions conceptuelles que nous souhaitons questionner la psychophysologie cartésienne concernant la relation complexe qu'entretiennent le cerveau, le corps et l'âme (notion utilisée par Descartes pour parler de l'esprit) lors du sentiment émotionnel. Nous souhaitons montrer que relire le texte cartésien à l'aide de ces distinctions *a priori* non-cartésiennes permet de porter un regard neuf sur le rôle central que joue le cerveau chez Descartes. Le sentiment du *corps perçu* par l'âme lors d'une émotion reflète-t-il toujours ce qui se passe effectivement dans le *corps réel* durant la passion chez Descartes ? Nous chercherons à savoir s'il est légitime de parler de « cérébrocentrisme cartésien » et, si oui, nous tâcherons de trouver les points communs et les divergences par rapport aux cérébrocentrismes des neurosciences. Nous nous demanderons ainsi jusqu'à quel point il est possible de considérer les thèses cartésiennes comme l'une des origines conceptuelles majeures de la représentation cérébrale du corps lors d'une émotion.

La neurophysiologie cartésienne à l'épreuve de l'encartage cérébral du corps : filiations et ruptures

Brève présentation de la neurophysiologie cartésienne

Chez Descartes (10, XI), le cœur produit des particules de sang qui montent jusqu'au cerveau pour se déverser dans ses concavités intérieures. Ces particules de sang appelés esprits animaux, ont une forme particulière et un mouvement particulier du fait de leur échauffement ; c'est ce que Descartes appelle le tempérament des esprits. Les esprits animaux sont donc des particules physiques et n'ont aucun lien avec l'âme. Les esprits animaux coulent dans les nerfs et se rendent du cœur jusque dans la glande pinéale qui se trouve au centre du cerveau. De là, ils s'écoulent à l'extérieur de la glande et se rendent directement dans les pores ouverts qui tapissent la superficie intérieure du cerveau. Ils vont ainsi couler dans les nerfs en direction des organes du corps pour modifier l'état général des organes ; Descartes parle alors de modification du tempérament du corps. De là, les esprits reviennent mécaniquement des organes modifiés vers le cœur pour repartir en direction du cerveau. Cette boucle cardio-cérébrale est alors très proche fonctionnellement de la boucle neuro-somatique décrite dans la première partie de notre propos. Remarquons enfin que les nerfs sont pensés comme des tuyaux où coulent les esprits, mais ces tuyaux contiennent aussi des petits filets (Descartes parle de la moelle) qui s'élancent des organes du corps vers la superficie intérieure du cerveau. Lorsqu'un organe est modifié dans son activité, il transmet ainsi au cerveau une information de sa modification par l'intermédiaire du mouvement mécanique de ces petits filets ; cela a pour effet d'ouvrir certains pores spécifiques au niveau de la superficie intérieure du cerveau. Sur le plan psychophysologique, Descartes décrit la glande pinéale comme le siège de l'union de l'âme et du corps. Ainsi lorsque les esprits coulent à l'extérieur de cette glande pour se rendre dans les concavités intérieures du cerveau, ils produisent des impressions sur la glande qui sont perçues par l'âme. De plus, cela provoque mécaniquement des mouvements de la glande qui se répercutent également dans l'âme sous la forme de perceptions. Enfin, lorsque le mouvement des petits filets modifie l'ouverture des pores, cela entraîne mécaniquement une modification du flux des esprits qui sortent de la glande pour se rendre dans ces pores, et conséquemment cela modifie la disposition de la glande pinéale, se répercutant dans l'âme sous la forme de nouvelles perceptions (Figure 3).

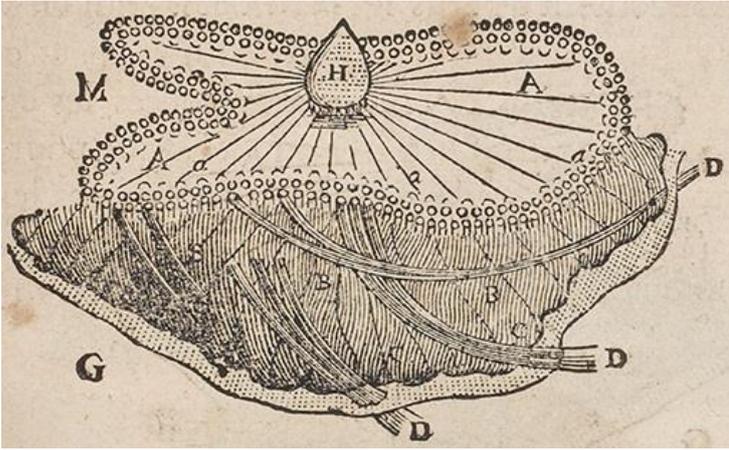


Figure 3 : Illustration du cerveau cartésien présente dans le *Traité de l'Homme*, notée figure M par Descartes (10). Au centre, la glande pinéale (H). L'espace autour de la glande correspond aux concavités intérieures du cerveau où coulent les esprits animaux (A). Les traits qui rayonnent autour de la glande (A) montrent le trajet des esprits animaux qui se rendent de la glande pinéale vers les pores ouverts (a) afin de couler dans les nerfs (D) en direction du corps (G). Les petits filets qui remplissent les nerfs sont notés B et C sur la figure.

Les trois causes physiologiques qui provoquent en l'âme des émotions

1) L'article 36 des *Passions de l'âme* laisse penser que la passion de peur est mise dans l'âme lors du retour des esprits du cœur et des autres organes qui participent au changement du tempérament des esprits vers le cerveau (10, XI, p356-357). Ce sont donc les afférences des nouveaux esprits en provenance du corps et en direction du cerveau qui réalisent, fortifient et entretiennent véritablement la passion.

2) Outre les afférences des esprits animaux impliquées dans la boucle cardio-cérébrale, l'article 33 et la fin de l'article 36 montrent également que des afférences « nerveuses » en provenance des muscles et des viscères et en direction de la superficie intérieure du cerveau sont impliquées aussi dans le mouvement de la glande pinéale (10, XI, p353-357). Les petits filets qui traversent les nerfs transmettent leur mouvement jusqu'au cerveau pour modifier l'ouverture des pores où coulent les esprits animaux.

3) Enfin, d'après l'article 38, les afférences en direction du corps causent un mouvement dans la glande qui fait à la fois que « la peur est mise dans l'âme » et que « l'âme sent et aperçoit cette fuite », c'est-à-dire que l'âme sent et aperçoit le corps qui se met en mouvement pour fuir le stimulus émotionnel. (10, XI, p358). Ces perceptions sont donc causées par un premier mouvement de la glande du fait des esprits animaux qui se déversent en dehors d'elle pour se rendre dans les nerfs idoines. Ainsi le sentiment serait causé avant même que les esprits animaux en direction du corps

n'altèrent réellement les organes et les muscles du corps.

Etude des deux premières causes : révélation d'un périphéralisme cartésien

Dans les deux premiers cas, les mouvements de la glande qui sont causés par les afférences des esprits ou des petits filets font percevoir à l'âme ce qui se passe réellement dans les organes, les muscles et les viscères d'où proviennent ces afférences. Si 1) la passion est conçue comme le point d'arrivée dans l'âme d'une perception provoquée par un certain mouvement de la glande, et que 2) ce mouvement est causé par un flux d'esprits animaux ou un mouvement des petits filets du fait d'une altération du corps ; alors la passion, en tant que perception de l'âme, traduit bien l'altération réelle du corps. Le type de mouvement que connaît la glande pinéale du fait des afférences des esprits ou des petits filets est fonctionnellement homologue aux cartes cérébrales que Damasio décrit dans le phénomène d'encartage du corps. L'encartage cérébral du corps est en ce sens homologue à la capacité qu'a la glande pinéale de faire percevoir à l'âme ce qui se passe dans le corps. Réinterpréter le texte cartésien à partir du problème de l'encartage cérébral du corps revient donc à se demander si la glande pinéale chez Descartes peut « encarter » par ses mouvements, des perceptions du corps qui ne reflètent pas l'état réel de l'organisme. Le cerveau selon Descartes est-il en mesure lui aussi, soit d'interférer avec les afférences en provenance du corps pour modifier le mouvement de la glande pinéale qui en découle, soit de se passer des afférences du corps pour provoquer dans l'esprit des perceptions relatives au corps ?

Si l'on s'en tient aux deux premières propositions évoquées plus haut, nous devons répondre par la négative : les mouvements de la glande qui font naître des perceptions relatives au corps, qu'il s'agisse des sentiments intérieurs ou des passions, sont toujours causés par des afférences du corps qui témoignent bien des altérations réelles de l'organisme. Les articles 33 et 36 des *Passions de l'âme* laissent penser que la philosophie cartésienne ne défend pas un cérebocentrisme. Les mouvements de la glande qui provoquent dans l'âme des perceptions corporelles témoignent fidèlement de ce qui se passe dans le corps. Ainsi, le corps et ses éléments médiateurs avec le cerveau (les esprits animaux et les mouvements des petits filets) jouent un rôle central qui détermine causalement le type de mouvement de la glande étroitement corrélé avec ce que perçoit l'âme. C'est bien le corps, et seulement le corps, qui informe le cerveau de ce qui s'y passe ; la glande pinéale ne fait quant à

elle « qu'encarter » l'état de l'organisme pour en informer l'âme.

Etude de la troisième cause : révélation d'un cérebocentrisme cartésien

La troisième proposition en revanche laisse penser au lecteur que la passion peut être ressentie dans l'esprit au moment de l'efférence des esprits animaux qui coulent en direction des pores (10, XI, p358). Les esprits animaux n'ont pas encore modifié l'activité du corps et pourtant l'âme ressent la passion comme si le corps était déjà ébranlé. Une perception corporelle anticipe la passion, et donc anticipe ce qui se passera dans le corps avant même qu'il ne cause cette perception. L'article 38 des *Passions de l'âme* ouvre une voie qui semble très proche de celle ouverte par les théories de l'encartage cérébral : les premiers mouvements de la glande causés par les efférences des esprits en direction du corps « encartent » un état du corps (et conséquemment ils font sentir à l'âme des perceptions relatives à cet état) qui ne s'est pas encore produit dans le corps. Cette anticipation de la passion se retrouve aussi dans la façon dont Descartes théorise l'émotion intellectuelle (10, XI, p384-389). L'âme est en mesure de s'affecter elle-même pour ressentir intellectuellement la passion avant que les esprits animaux ne coulent en direction du corps. Dans les deux cas de figure, il y a bien une dissociation entre ce qui est perçu du corps (car la passion dans sa perception est bien relative à un état du corps) et l'état réel du corps. Que ce soient les esprits animaux efférents ou l'âme elle-même qui provoquent le mouvement de la glande qui est corrélé à cette première perception, le corps n'est pas mobilisé dans la production de cette perception qui est pourtant bel et bien une perception du corps. Pour autant, cette dissociation entre la perception de la passion et l'état réel du corps « dépassionné » au moment où advient cette première perception n'est pas suffisante pour qu'on puisse établir une véritable homologie fonctionnelle avec les thèses des neurosciences sur cette question.

Le cérebocentrisme cartésien à l'épreuve des cérebocentrismes de Damasio et LeDoux

Damasio considère que le sentiment de l'émotion peut être produit de toute pièce par le cerveau et qu'il est différent de l'état actuel du corps ou même de ce que sera l'état du corps une fois que les boucles corporelles seront établies. Descartes, quant à lui, considère que si l'âme ou le cerveau peuvent anticiper la passion, le fait est qu'une fois que les esprits animaux couleront dans le corps pour en modifier la disposition organique, cette modification sera toujours conforme à ce qui aura été

anticipé. De même, les afférences qui causent, entretiennent et fortifient la passion ne font que confirmer et réaliser pleinement la première perception de la passion qui aura pu se manifester dans l'âme avant la mise en place de la boucle cardio-cérébrale. Cela revient à dire qu'il y a bien chez Descartes une continuité entre : 1) la perception de la passion avant que le corps ne soit modifié dans son tempérament : la passion est causée par les flux efférents des esprits qui sortent de la glande, 2) la modification effective de la disposition du corps et 3) la perception de la passion une fois le corps modifié : la passion est causée par les flux afférents des esprits qui remontent au cerveau et par les afférences des mouvements des petits filets. La perception de la passion causée par les efférences des esprits en direction du corps anticipe bien ce que sera l'état réel du corps lorsque les esprits animaux en auront modifié le tempérament ; et la perception de la passion causée par les afférences des esprits remontant vers le cerveau coïncide bien avec l'état réel du corps pour actualiser (c'est-à-dire clarifier dans l'esprit) la perception de cette passion qui avait été anticipée dans l'âme. Il n'est pas possible de penser dans la psychophysiologie cartésienne la possibilité pour le cerveau ou l'âme de causer une passion dont le contenu psychologique soit différent de ce qui se produira dans le corps ; et il est également impossible de penser que la passion finale puisse être différente de la première passion qui anticipe déjà les modifications dans la disposition du corps. Ajoutons que chez Damasio, le cerveau lui-même peut agir sur les afférences en provenance du corps pour moduler l'information :

« La transmission de signaux du corps au cerveau peut être influencée par les sites de déclenchement et d'exécution. Les sites de déclenchement et d'exécution influencent aussi le processus en créant des « changements dans le mode cognitif et souvenir lié » et en procédant directement à des « changements dans les cartes somatiques » qui constituent les substrats neuraux des sentiments. » (5, p98 et figure 1)

Le cerveau peut modifier le contenu de l'information avant la phase d'encartage. Cela est impossible en philosophie cartésienne. Nous devons donc conclure qu'en philosophie cartésienne le cerveau ne se substitue jamais au corps et, lorsqu'il le fait, c'est pour mieux anticiper ce qui adviendra réellement dans le corps dans un second temps.

Ainsi, dans le cas d'une passion causée par l'efférence des esprits qui sortent de la glande pour couler dans les pores en direction du corps, Descartes ne présuppose pas le fait que le corps ait dû préalablement causer, par l'afférence des esprits ou des petits filets, un

mouvement similaire de la glande. Pour LeDoux, le corps est toujours premier dans la mesure où le cerveau ne peut pas causer de lui-même des perceptions du corps, si le corps n'a pas causé dans le passé la disposition des réseaux de neurones qui a permis cet encartage particulier de l'état du corps. Le cerveau peut simuler des états du corps et agir rétroactivement sur le processus d'encartage seulement si le corps a préalablement déjà agi pour informer le cerveau de ses états possibles. Deux options s'ouvrent alors dans la philosophie cartésienne. 1) Soit les esprits efférents qui sortent de la glande peuvent produire, par le mouvement qu'ils provoquent chez elle, une perception du corps indépendamment de toute boucle cardio-cérébrale préalable qui a eu lieu dans le passé 2) Soit le flux des esprits afférents doit préalablement mettre en mouvement la glande pinéale pour qu'elle puisse avoir des perceptions du corps. C'est alors seulement à l'avenir que l'efférence des esprits sortant de la glande provoquera à nouveau un mouvement similaire, lequel sera corrélé dans l'âme à une perception corporelle également similaire. Dans la mesure où Descartes ne précise pas que l'afférence des esprits en provenance du corps est nécessaire pour que la future efférence des esprits qui quittent la glande en direction du corps puisse provoquer une perception corporelle, nous en déduisons que cette afférence n'est pas une condition préalable à la perception corporelle provoquée par les esprits qui quittent la glande pinéale. La conséquence de ce choix théorique suppose que le cerveau cartésien est « précâblé » de façon à ce que les mouvements de la glande pinéale soient, de façon innée, associés à des perceptions dans l'âme et cela indépendamment de ce qui cause ces mouvements. À l'opposé, LeDoux ne pense pas ce type de précâblage cérébral. Pour que le cerveau soit en mesure d'opérer sans le corps, il faut qu'il se réfère aux informations que lui apporte préalablement le corps.

Conclusion

Nous pouvons conclure qu'il existe déjà chez Descartes une idée d'encartage cérébral du corps mais que le cérébrocentrisme cartésien lié à cette thèse diffère du cérébrocentrisme de LeDoux et Damasio. Le cerveau peut dans un premier temps chez Descartes produire de lui-même les mouvements de la glande qui provoquent une perception corporelle dans l'âme. Au contraire, les

travaux de LeDoux ont montré que le cerveau ne peut simuler une perception corporelle que si le corps a préalablement causé une certaine disposition des bases neurales qui sous-tendent cette perception. Sur ce point, le corps est premier dans les neurosciences et second dans la psychophysique cartésienne. En revanche, la perception corporelle issue des efférences des esprits animaux sera nécessairement suivie d'une modification de l'organisme représentative de cette perception. Autrement dit, selon Descartes, la perception du corps coïncide toujours avec l'état réel du corps qui adviendra. Selon LeDoux et Damasio, le cerveau est en mesure de produire ensuite des perceptions corporelles qui ne reflètent pas toujours l'état réel du corps. En ce sens donc, dans la philosophie cartésienne, le cerveau, dans sa façon de causer des perceptions corporelles, est toujours en adéquation avec ce qui se passera dans le corps, ce qui n'est pas forcément le cas dans les deux théories neuroscientifiques que nous avons développées.

damien.lacroux81@gmail.com

Références

- (1) W. James, « What is an emotion ? », *Mind*, 9, 1884, p. 188-205.
 - (2) W. Cannon, *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear, and Rage*, vol. 2, New York, Appleton, 1929 ; P. Bard, « The central representation of the sympathetic system : as indicated by certain physiological observations », *Archives of Neurology and Psychiatry*, 22, 1929, p. 230-246.
 - (3) A. Damasio, *L'Erreur de Descartes : la raison des émotions*, trad. Marcel Blanc, Paris, Odile Jacob, 1995 ; rééd., 2010.
 - (4) A. Damasio, *Le sentiment même de soi. Corps, émotions, conscience*, trad. Claire Larssonneur et Claudine Tiercelin, Paris, Odile Jacob, 2002.
 - (5) A. Damasio, *Spinoza avait raison. Joie et tristesse, le cerveau des émotions*, trad. Jean-Luc Fidel, Paris, Odile Jacob, 2005.
 - (6) J. Ledoux, *Le cerveau des émotions*, trad. Pierre Kaldy, Paris, Odile Jacob sciences, 2005.
 - (7) D. Lacroux, « L'émotion entre corps et cerveau : James, LeDoux et Damasio », *Philonsorbonne*, 16, 2022.
 - (8) Pour une critique du cérébrocentrisme en épistémologie se référer à D. Forest, *Neurocepticisme*, Paris, Ithaque, 2015.
 - (9) C. E. Izard, "Four systems for emotion activation : cognitive and noncognitive", *Psychological Review*, 100, 1992, p. 68-90.
 - (10) R. Descartes, *Œuvres*, publiées par Charles Adam et Paul Tannery, Paris, Vrin-CNRS, 1964-1974, réédition 1996. Le sigle AT renvoie à l'édition des *Œuvres de Descartes* par Charles Adam et Paul Tannery, nouvelle présentation par B. Rochot et P. Costabel, réimprimée au format poche en 11 volumes, Paris, Vrin, 1996.
- Les chiffres romains et les chiffres arabes séparés par une virgule désignent respectivement les volumes et les pages.*

Les émotions dans tous leurs états.

PAR NATHALIE MANDAIRON, JEREMY DANNA ET YVES TILLET

Le cerveau a-t-il ses raisons que la raison ignore ? Une compréhension complète du fonctionnement cognitif ne peut aboutir sans considérer la partie immergée de l'iceberg que représentent les émotions. Les neuroscientifiques cherchent aujourd'hui à étudier spécifiquement chaque émotion, plutôt que les émotions en général, en cherchant à identifier les circuits cérébraux qui leur sont propres.

De quelle nuit nous viennent les émotions ? Une émotion pour chaque chose, penser et décider, faire ce qu'il y a à faire, dire l'indicible... La tristesse, la peur, la colère, la surprise..., tant d'émotions qu'il reste encore difficile de comprendre comment fonctionnent ces émotions que nous ressentons, et comment elles se construisent dans notre cerveau. Une manière est d'en étudier les substrats neuronaux chez le bébé qui apprend à les décoder, chez l'ado qui apprend à les gérer, chez le patient qui ne sait pas, ou plus, comment les contrôler, chez l'animal qui les utilise pour sa survie ou celle de son espèce. Tel est l'objet de ce Dossier que nous vous proposons avec joie !

Tout d'abord, vous serez enchantés de découvrir le premier article du Dossier, écrit par Aline Bertin et Cécile Arnould, qui travaillent à Tours sur l'importance des émotions positives chez les oiseaux pour la survie des espèces. Ces émotions s'expriment par exemple dans le chant ou dans le jeu, peuvent également biaiser leur jugement, et sont perceptibles via l'analyse de leurs expressions faciales. Ces recherches visent à éclairer le débat actuel sur la conscience des émotions positives dans le règne animal et son origine évolutive.

En lien avec les biais de jugements, force est de constater que les émotions prennent une part essentielle dans les processus de raisonnement et de prise de décision. C'est justement ce qui questionne Thomas Boraud (Bordeaux) qui s'intéresse au primate

non-humain dans le second article du Dossier, et Mathias Pessiglione (Paris) qui s'intéresse à l'être humain et qui a écrit l'article suivant. Ces recherches ouvrent des perspectives encourageantes vers une meilleure compréhension de l'influence des émotions sur les processus de prise de décision, que ces émotions dépendent ou non du choix à effectuer.

Vous serez ensuite surpris de découvrir les mécanismes de résilience au stress, c'est-à-dire d'adaptation en réponse à une source importante de stress, de façon à en éviter ses conséquences négatives. Afin d'en connaître les facteurs biologiques, Elsa Isingrini (Paris) utilise le modèle murin pour étudier les bases neurobiologiques de la dépression, via le modèle de stress chronique par défaite sociale.

En restant sur le même modèle animal, Catherine Belzung (Tours) s'intéresse quant à elle à l'hippocampe, et en particulier à la neurogenèse hippocampique adulte qui joue un rôle très important dans l'anxiété et la peur conditionnée. Ses travaux montrent notamment une implication des neurones de l'hippocampe nés à l'âge adulte pour combiner différentes caractéristiques d'un stimulus (ses caractéristiques sensorielles, sa localisation, sa valence émotionnelle) en un « percept » unique et pour distinguer un contexte potentiellement dangereux d'un autre contexte voisin plus sûr.

Les 6 derniers articles portent sur l'être humain, nous vous les proposons selon une approche ontogénique. Tout d'abord, Fleur Lejeune et Edouard Gentaz (Genève) s'intéressent au développement précoce de la perception visuelle ou auditive des expressions émotionnelles chez le bébé. Ils rapportent notamment l'importance de l'intégration multimodale, audio-visuelle, pour discriminer des émotions faciales dès le très jeune âge. Si les émotions sont exprimées et perçues à travers l'ensemble des cultures, le débat autour de leur composante innée ou apprise reste actuel.

Naïla Even et Amaël Arguel (Toulouse) s'intéressent à la relation inverse entre apprentissage et émotions, en étudiant en particulier le rôle modulateur des émotions dans les apprentissages longs et coûteux au niveau attentionnel, tels qu'ils sont dans le système éducatif. En particulier, ils rapportent l'existence d'une zone de confusion optimale dans laquelle la confusion ressentie est suffisante pour susciter l'engagement, sans être excessive afin d'éviter le risque de frustration des apprenants.

Dans l'article suivant, vous apprendrez que le circuit neuronal des émotions est intimement lié à celui impliqué dans les comportements sociaux. C'est ce que met en exergue Marie-Hélène Grosbras (Marseille), qui s'intéresse au « cerveau social » et au réseau fonctionnel des émotions via une approche en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. L'aspect distribué et recouvrant de ces deux réseaux cérébraux souligne l'imbrication de ces processus dans leur vulnérabilité, expliquant pourquoi la plupart des maladies psychiatriques ou neurologiques sont associées à des symptômes altérant le fonctionnement social et affectif.

C'est justement ce que rapportent Jean-Luc Martinot, Marie-Laure Paillère, Alice Chavanne et Eric Artiges

(Paris) qui s'intéressent à une période importante de maturation cérébrale : l'adolescence. Ils soulignent notamment l'intérêt de l'approche longitudinale pour identifier des précurseurs des troubles affectifs à l'adolescence, en mettant le focus le rôle médiateur des habitudes de sommeil ou de maltraitements sur l'anxiété. Ces recherches ont révélé des particularités cérébrales précédant l'apparition de troubles psychiatriques affectifs ou anxieux.

L'autre exemple soulignant le lien entre émotion et cerveau social se trouve dans les travaux rapportés dans l'article écrit par Nadia Aguillon-Hernandez (Tours), sur les émotions et les difficultés sociales dans le Trouble du Spectre de l'Autisme. La question de l'expérience émotionnelle, belle et bien présente chez les individus présentant ce trouble malgré une expressivité différente, est encore largement étudiée en raison de sa complexité.

Pour clôturer ce dossier, Maxime Bertoux (Lille) nous proposent une conception moderne des émotions et nous révèle les troubles émotionnels qui résultent des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, ou de Huntington pour en citer quelques-unes. Malgré la diversité des mécanismes affectifs et cognitifs impliqués dans ces diverses pathologies, l'auteur note une implication systématique des régions limbiques (au sein desquelles l'amygdale joue un rôle prépondérant), préfrontales, insulaires, temporales et striatales. Ces régions sont celles que nous retrouvons dans l'ensemble des articles de ce Dossier. Nous espérons que vous le lirez avec autant d'intérêt et de motivation que nous avons eu à le préparer.

Bonne lecture !

Les émotions positives chez les oiseaux

ALINE BERTIN & CECILE ARNOULD

CNRS, INRAE, Université de Tours, PRC, 37380 Nouzilly, France

Introduction

Les Oiseaux représentent un groupe extrêmement diversifié avec certaines espèces, comme les perroquets ou les corvidés, qui possèdent des capacités cognitives comparables à celles des grands singes ou des dauphins. Bien que longtemps débattu, il existe maintenant un consensus pour les considérer comme des êtres sentients : c'est-à-dire capables de ressentir leurs expériences de vie et de les percevoir de façon subjective (e.g. souffrance, plaisir). A ce titre, il est devenu primordial de mieux comprendre leur monde affectif, notamment afin d'améliorer la qualité de vie du nombre incalculable d'oiseaux domestiques élevés pour la consommation humaine ou à des fins de loisir, mais aussi pour apporter un nouvel éclairage sur l'origine évolutive de la sentience. Engendrer des émotions positives et réduire les émotions négatives constitue un levier essentiel pour améliorer leur bien-être. Cependant, un constat saisissant a été publié en 2015 dans le journal *Current Biology*. Emery et Clayton soulignaient que bien que les oiseaux disposent de circuits neurobiologiques homologues à ceux des mammifères pouvant être le siège d'émotions positives, la question de savoir s'ils étaient capables d'expérimenter de telles émotions restait ouverte (1). De par le manque d'investigations sur ce sujet du fait de la subtilité des émotions positives (plus difficiles à objectiver que les émotions négatives), ce champ de recherche reste balbutiant comparativement aux avancées réalisées dans le domaine des émotions négatives chez les vertébrés. Pourtant, d'un point de vue adaptatif, les émotions positives jouent un rôle fondamental dans la survie des organismes. Elles seraient sous-jacentes aux comportements dirigés vers l'acquisition de récompenses (e.g. nourriture) ou la réalisation d'activités à valeur hédonique positive (e.g. toilette mutuel), mais aussi au maintien de l'homéostasie. Malgré tout, le développement d'études focalisées sur de nouveaux marqueurs

comportementaux ou cognitifs permet progressivement de combler ce vide scientifique.

Le jeu et la contagion émotionnelle positive

Les perroquets et les corvidés sont deux familles d'oiseaux particulièrement connues pour leurs capacités cognitives, mais aussi pour leurs comportements de jeux complexes incluant des jeux sociaux et des jeux solitaires de manipulations d'objets (Figure 1) ou d'acrobaties motrices. Chez ces espèces, l'expression de jeux est généralement considérée comme un indicateur d'affects positifs (les affects regroupant les émotions de courte durée et les humeurs de plus longue durée).



Figure 1 : Exemple de jeu de manipulation d'objet chez le Cacatoès à huppe jaune (*Cacatua galerita*) (photos ©Beraud-INRAE)

Chez le perroquet Nestor kée (*Nestor notabilis*), les individus expriment une vocalisation spécifique lors de comportements de jeux qui serait un signal fonctionnel de l'état « joyeux » de l'émetteur (« playful state »). Au sein des groupes sociaux, un tel signal aiderait à discriminer chez l'individu qui s'approche une intention à s'engager dans du jeu social d'une intention agressive. Une expérience réalisée sur une population sauvage, montre que la diffusion de cette vocalisation engendrait un phénomène de contagion émotionnelle positive. Les individus exposés à cette vocalisation, jeunes ou adultes, initiaient des jeux avec des individus non-joueurs ou s'engageaient dans des jeux solitaires. Pour les auteurs,

cette vocalisation serait un analogue du rire humain, source de contagion émotionnelle positive, comme cela a été suggéré pour les vocalisations ultrasoniques de 50 kHz chez le rat ou les cris de jeu chez les chimpanzés ou les macaques (2).

Ce phénomène de contagion émotionnelle positive par le jeu se retrouve également chez le Corbeau commun (*Corvus corax*). Chez des juvéniles de cette espèce, l'observation d'un démonstrateur en train de jouer avec des objets déclenche des comportements de jeux sociaux, ou solitaires, n'impliquant pas d'objets chez les individus observateurs (3).

Du plaisir à chanter ?

Chez les oiseaux chanteurs, le mâle produit des chants afin de défendre son territoire et d'attirer des femelles lors de la saison de reproduction. Chez les vertébrés, la dopamine serait impliquée dans la recherche de récompenses (motivation, anticipation) et les opioïdes dans la sensation de plaisir (obtention de la récompense) conduisant à un état de satiété. Chez les oiseaux chanteurs, ces neurotransmetteurs sont notamment présents dans des régions cérébrales (l'Aire Tegmentale Ventrale et l'Aire Préoptique médiane) qui régulent la motivation à chanter. Chez l'Étourneau sansonnet (*Sturnus vulgaris*), l'injection périphérique d'un agoniste des récepteurs de la dopamine augmente la production de chant dirigé vers une femelle alors que l'injection d'un antagoniste va produire l'effet opposé. À l'inverse, des agonistes aux récepteurs opioïdes vont supprimer la production de chant dirigé alors que des antagonistes vont la stimuler. Ces études suggèrent que la dopamine est impliquée dans la motivation à chanter alors que les opioïdes, libérés une fois l'objectif atteint, pourraient être à l'origine d'une sensation de plaisir inhibitrice de la production du chant (état de satiété) (4). Pour confirmer l'hypothèse avancée par Ritters d'un plaisir à chanter, il reste à approfondir les effets de ces neuropeptides sur la production de chant non-dirigé vers une femelle (absence de récompense) qui semblent être différents. Ces chants, parfois émis par des femelles, sont probablement impliqués dans le maintien des affinités sociales au sein des groupes sociaux.

L'expression d'anticipation positive

L'anticipation d'un événement positif traduit la représentation mentale d'une récompense à venir. Ces réponses d'anticipation, régulées par le système dopaminergique, sont particulièrement étudiées chez les animaux d'élevage puisqu'elles peuvent constituer un moyen d'engendrer des émotions positives. Pour cela la

méthode du conditionnement opérant est utilisée : un stimulus neutre (dit conditionné) signale l'arrivée prochaine d'un stimulus positif et, ainsi, engendre des manifestations comportementales d'anticipation spécifiques durant le laps de temps d'attente.

Chez la poule domestique, les vers de farine ou l'accès à un substrat friable permettant de réaliser des bains de poussière, sont deux stimuli connus pour être particulièrement appétant et source de plaisir. Dans un paradigme de conditionnement opérant, il a été montré que l'anticipation positive de ces stimuli se caractérisait par une augmentation de l'activité physique des individus, plus particulièrement, une augmentation des transitions comportementales par rapport à un stimulus neutre (e.g. rien) ou négatif (e.g. jet d'eau) (5). Cette augmentation de l'activité traduirait la motivation positive des animaux à atteindre ces stimuli particulièrement recherchés.

Les biais de jugement positifs

Les tests dits de biais cognitifs ou biais de jugement reposent sur le constat que les animaux, comme les humains, traitent un stimulus ambigu différemment en fonction de leur état affectif : les individus dans un état positif interpréteront un stimulus ambigu comme plus positif (i.e. de manière plus optimiste) que les individus dans un état négatif (i.e. plus pessimistes). Ces tests ont été utilisés chez les oiseaux notamment pour déterminer si des conditions d'élevage plus propices au bien-être (par exemple la présence d'enrichissements) pouvaient se traduire par un degré d'optimisme plus important face à une situation ambiguë (6 pour synthèse). À ce jour, tant chez les étourneaux que la poule domestique, les résultats restent contradictoires et suggèrent que l'enrichissement du milieu n'est peut-être pas suffisant pour engendrer un état affectif positif ou que les méthodes d'apprentissages utilisées pour ces tests, souvent très contraignantes, doivent évoluer pour mieux s'adapter à la biologie de ces espèces. Les effets de l'environnement social, quant à eux, restent peu étudiés. Cependant, une expérience réalisée chez les canaris (*Serinus canaria*) a mis en évidence un biais de jugement positif chez des individus élevés en paires. Ils se dirigeaient plus rapidement vers une mangeoire placée dans une position ambiguë (entre une position renforcée par de la nourriture appétente et une autre associée à de la nourriture aversive) par rapport à des canaris élevés seuls.

Récemment, une étude réalisée chez le Corbeau calédonien (*Corvus moneduloides*) a mis en évidence que la réalisation d'une tâche complexe à l'aide d'un outil pourrait avoir des propriétés intrinsèquement plaisantes pour ces oiseaux. Les corbeaux approchaient plus rapidement un stimulus placé dans une position ambiguë

lorsqu'ils avaient préalablement réalisé une tâche consistant à obtenir de la nourriture dans un dispositif à l'aide d'un outil, par rapport à lorsqu'ils pouvaient obtenir la même nourriture dans le même dispositif avec leur bec. L'approche plus rapide du stimulus ambigu suggère une motivation plus importante (« wanting ») des oiseaux pour obtenir ce stimulus et un état affectif plus positif suite à l'utilisation préalable d'un outil pour y arriver. Comme suggéré chez les primates, l'obtention de récompenses alimentaires, mais aussi les propriétés intrinsèquement plaisantes à réaliser des comportements complexes, seraient potentiellement deux forces évolutives sous-jacentes à l'apparition de l'utilisation d'outils dans le règne animal (7).

Des marqueurs faciaux d'émotions positives

Chez les mammifères incluant les humains, les expressions faciales constituent un signal visuel fonctionnel permettant de communiquer aux autres membres du groupe ses motivations ou ses émotions. Ce champ de recherche est resté longtemps inexploré chez les oiseaux du fait de la croyance encore répandue que leur face est immobile. Un ensemble de recherches menées sur les Psittaciformes et les Galliformes a remis en question ces croyances et ouvert de nouvelles pistes de recherches sur l'expression de micro-signaux visuels et leur signification pour les congénères.

Des observations réalisées en captivité sur des groupes de Cacatoès à huppe jaune et de Ara bleus (*Ara ararauna*) ont montré que les plumes de la face (tête et cou) pouvaient se mouvoir. Chez ces deux espèces, une position des plumes « ébouriffée » est associée spécifiquement à des états positifs de calme, comme le repos ou lors d'interactions sociales positives (perchés côte à côte, toilettage mutuel). Chez les cacatoès, les plumes des joues peuvent se mouvoir jusqu'à recouvrir le bec lorsqu'elles sont érigées (Figure 2) (8).



Figure 2 : A) un cacatoès au repos avec les plumes de la nuque dressées et les plumes des joues qui viennent couvrir le bec; B) un cacatoès avec les plumes lisses.

Chez les aras, les observations réalisées ont également révélé un phénomène méconnu : ils peuvent rougir de manière rapide et transitoire au niveau des joues (Figure



Figure 3 : A) un ara avec les plumes du dessus de la tête et de la nuque dressées et la peau de la joue rougie; B) un ara avec les plumes lisses et la peau blanche.

3). Chez Les perroquets qui peuvent former des liens très forts avec leurs soigneurs, ce phénomène a été montré dans deux situations différentes : 1) lorsque le soigneur parle au perroquet au lieu de lui tourner le dos et 2) lorsque les perroquets sont réunis avec leur soigneur après une brève période d'isolement social (9,10).

Chez les Galliformes, des lignées de Cailles Japonaises (*Coturnix japonica*) sélectionnées pour être plus ou moins peureuses ont été placées dans un environnement inconnu (contexte très aversif pour les oiseaux) puis, par l'ouverture d'une paroi, ont eu accès à un substrat permettant de réaliser des bains de poussière dans ce même environnement. L'hypothèse était que s'il existait des indicateurs faciaux d'émotions positives, de plus amples variations dans les mouvements de plumes devraient être observées chez les cailles les moins peureuses (i.e. plus à même d'évaluer positivement leur environnement) que chez les cailles les plus peureuses (i.e. plus à même d'évaluer négativement leur environnement). Lors de la phase d'accès au substrat, un dressement des plumes du dessus de la tête et une dilatation de la pupille ont été observés seulement chez les cailles les moins peureuses (11).

Conclusion

Il est à présent certain que les oiseaux sont capables de ressentir des émotions positives. Bien que les études soient encore rares et portent sur peu d'espèces, un ensemble de marqueurs principalement comportementaux et cognitifs abondent dans ce sens. Comme chez les mammifères, on peut noter un manque encore actuel de marqueurs physiologiques non-invasifs et fiables. Bien que phylogénétiquement distants, des analogies inattendues dans l'expression des émotions positives commencent à voir le jour entre les oiseaux, les primates non-humains et humains. Les recherches actuelles menées sur les émotions positives révéleront encore certainement d'autres parallèles surprenants entre les mammifères et les oiseaux et pourront certainement,

à terme, éclairer le débat actuel portant sur la conscience de ces émotions dans le règne animal et son origine évolutive.

aline.bertin@inrae.fr
cecile.arnould@inrae.fr

Références

- (1) Emery N. J. & Clayton N. S. (2015). *Curr Biol* 25(1), R16-R20.
- (2) Schwing R., et al. (2017). *Curr Biol* 27(6), R213-R214.
- (3) Wenig K., et al. (2021). *Anim Cogn* 24, 717-729.
- (4) Ritters L. V. (2011). *Neurosci Biobehav Rev* 35(9), 1837-1845.
- (5) McGrath N., et al. (2016). *Appl Anim Behav Sci* 184, 80-90.
- (6) Košťál L., et al. (2020). *J Anim Sci* 98, 63-79.
- (7) McCoy D. E., et al. (2019). *Curr Biol* 29(16), 2737-2742.
- (8) Bertin A., et al. (2020). *Behav process* 178, 104188.
- (9) Bertin A., et al. (2018). *PloS one*, 13(8), e0201762.
- (10) Bertin A., et al. (2023). *Behav Process*, 206, 104833.
- (11) Bertin A., et al. (2018). *Behav process*, 157, 470-473.

Émotions et Prises de décision chez les primates

THOMAS BORAUD

Institut des Maladies Neurodégénératives - CNRS UMR 5293 - Université de Bordeaux

Rationaliser l'irrationnel

Étudier le rôle des émotions dans la prise de décision chez les primates peut sembler une gageure. Pour les expérimentateurs, il est très difficile de définir et de quantifier les émotions, et encore plus de les identifier chez les modèles animaux. Ils préfèrent généralement s'en tenir à des grandeurs quantifiables, telles que la valence (à quel point on considère que la conséquences d'une action est bénéfique ou dommageable), l'utilité (la valeur subjective accordée à une récompense, par exemple 10 € aujourd'hui ont une utilité supérieure à 10 € dans une semaine) ou l'espérance (au sens mathématique de la moyenne des récompenses obtenues si on répète une expérience un grand nombre de fois), et éviter ainsi la tâche complexe de traiter les émotions. Cependant, lorsque l'on étudie la prise de décision on ne peut pas faire l'impasse sur la vaste littérature concernant les interactions entre les émotions et la rationalité qui, dans la culture occidentale, remonte au vieux débat entre les stoïciens et les épicuriens. Jusqu'à récemment, les psychologues avaient tendance à opposer un système "froid", rationnel et calculateur à un système "chaud", irrationnel et émotionnel. Cependant, cette dichotomie ne résiste pas à l'examen de la neurobiologie : les humains utilisent les mêmes structures cérébrales pour prendre des décisions aussi bien dans des états calmes que sous l'influence des émotions : Les aires fronto-corticale – particulièrement dorsolatérale et fronto-médiales – et les noyaux gris centraux. De plus, exprimer une préférence constitue déjà une forme d'émotion. Par conséquent, il n'y a pas vraiment de décisions "froides" ; toutes les décisions sont influencées par différents types d'émotions. Ces émotions introduisent une dimension supplémentaire en modulant les grandeurs quantifiables sur lesquelles le système de prise de décision s'appuie pour faire ses choix. Cependant, bien que les controverses des philosophes remettent en

question la rationalité humaine depuis l'antiquité gréco-latine, il faudra attendre le milieu du vingtième siècle pour que ses limites soient expérimentalement mises en évidence. Depuis, de nombreux facteurs introduisant des biais dans nos décisions ont été identifiés et la théorie des perspectives tente d'axiomatiser les principaux (1).

L'essor de l'IRM fonctionnel dans les années 1990s a donné accès aux mécanismes neurobiologiques chez l'homme. Mais leur étude est limitée par la résolution temporelle de la technique, la contention à laquelle doivent se soumettre les sujets et des contraintes éthiques évidentes. Simultanément, un certain nombre d'études ont montré que les primates non humains (PNH) sont aussi sensibles aux biais cognitifs. Dès lors, il est devenu possible d'aborder également les bases neuronales de la prise de décision chez les PNH en enregistrant l'activité électrophysiologique pendant qu'ils effectuent des tâches de décision avec une résolution temporelle et spatiale inégalable. Le développement de méthodes multicanaux permettant le recueil simultané de l'activité de plusieurs neurones éventuellement situés dans différentes structures a permis d'appréhender les contours des réseaux impliqués dans le processus et potentiellement les mécanismes mis en jeu.

Le jeu de l'acteur et du critique

Les réseaux impliqués ont pu être caractérisés, en mettant en évidence le rôle central de la dopamine et des circuits cortico et sous-corticaux incluant cortex frontal et préfrontal, ganglions de la base et thalamus. En s'inspirant d'algorithmes issus de l'apprentissage machine, une des disciplines de l'intelligence artificielle qui s'intéresse aux processus d'apprentissage (2), deux réseaux ont été caractérisés (voir Figure 1A) : un réseau qui s'occupe du choix (appelé réseau acteur) et un autre qui fournit les valeurs sur lesquelles ces choix peuvent

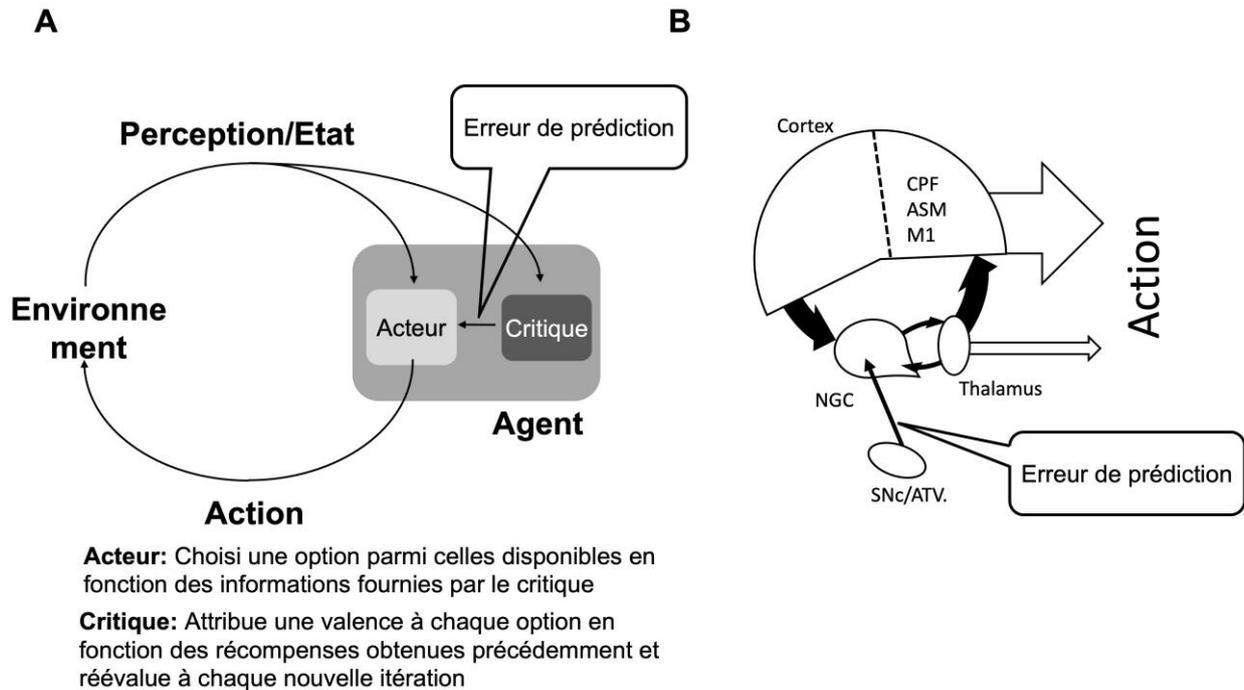


Figure 1 : Le réseau acteur-critique. A : un Agent se définit par deux composantes essentielles : l'acteur et le critique. L'acteur est responsable de prendre des décisions en choisissant des actions pour maximiser une récompense attendue. Le critique, évalue ces actions en fournissant une estimation de la valeur attendue d'un état donné. Ensemble, l'acteur et le critique forment un système d'apprentissage qui permet d'ajuster les stratégies de décision pour améliorer les performances dans un environnement donné. B : L'architecture de l'acteur est bien caractérisée chez les primates : il est distribué au sein d'un large réseau qui associe les aires corticales frontales : Cortex préfrontal (CPF), supplémentaire moteur (ASM) et moteur (M1) ; les noyaux gris centraux (NGC) constitué par le striatum (noyau caudé et putamen), le globus pallidus, la substance noire réticulée et le noyau sous thalamique et les noyaux thalamiques antérieurs (ventral antérieur, ventro latéral et dorso médian). L'architecture du réseau critique est moins bien caractérisée, mais la substance noire compacte (SNc) et l'aire tegmentale ventrale (ATV) jouent un rôle prépondérant en transmettant un signal d'erreur de prédiction via la dopamine libérée au niveau du striatum.

s'appuyer et les réactualise au besoin (réseau critique). Le premier est le mieux connu (Figure 1B). Il s'articule autour du cortex préfrontal dorsolatéral, des territoires dorsolatéraux des ganglions de la base et des noyaux dorsaux du thalamus (3). Sa connectivité est bien identifiée et ses propriétés dynamiques bien caractérisées. En ce qui concerne le réseau critique, si des structures clés ont été identifiées, le cortex orbitofrontal, les territoires ventraux des ganglions de la base et surtout les territoires dopaminergiques de la substance noire compacte (SNc) et de l'aire tegmentale ventrale (ATV), la façon dont elles interagissent et surtout l'intervention probable d'autres territoires cérébraux (insula, amygdale, locus coeruleus, hippocampe) demeurent encore largement à explorer.

Rupture de symétrie

Pour qu'un réseau de neurones prenne une décision, il faut qu'une rupture de symétrie s'opère : un mécanisme de compétition s'instaure entre deux ou plusieurs populations de neurones à l'issue duquel une seule population doit rester activé et inhibe l'activité des autres. Ces processus de compétition résultent d'interactions

entre des populations de neurones excitateurs et inhibiteurs interconnectés. L'anatomie fonctionnelle des structures impliquées fait que ces processus peuvent être générés au sein du cortex préfrontal seul, des ganglions de la base seuls ou de la boucle cortico-sous corticale dans son ensemble. Différentes hypothèses ont été proposées pour mettre en avant tel ou tel mécanisme. Ces hypothèses sont défendues par des chapelles qui interagissent peu entre elles, voire s'ignorent. Nous pensons pour notre part qu'elles ne sont pas mutuellement exclusives et participent probablement à différents contextes de choix (4). Lors de l'apprentissage dans un contexte de nouveauté (nouvel apprentissage sensorimoteur par exemple), l'ensemble du réseau dépend fortement des interactions au sein de l'ensemble de la boucle et l'entonnoir des ganglions de la base joue un rôle essentiel dans l'intégration des différents paramètres sensoriels moteurs et cognitifs. En revanche, une fois que l'ensemble est bien maîtrisé, le cortex joue un rôle prépondérant en tant que structure effectrice principale car c'est lui qui chez les primates envoie les instructions aux centres moteurs du tronc cérébral et de la moelle épinière. Il peut même éventuellement faire cavalier seul, ce qui au passage permet d'expliquer le paradoxe de la stimulation cérébrale du Noyaux sous-

thalamique dans le contexte de la maladie de Parkinson où en neutralisant l'activité erratique des structures de sortie des ganglions de la base, on restaure la motricité des patients (5).

Un critique mal défini

Le fonctionnement du réseau critique est plus mal connu. Cela peut paraître paradoxal car ce sont les travaux sur la dopamine chez le primate dont Wolfram Schultz a été le pionnier dans les années 1990 (6), en se basant sur les théories plus anciennes de Robert Rescorla et Allan Wagner (7) qui ont initié les travaux sur le sujet. Le rôle de signal d'erreur de prédiction (la littérature emploie aussi souvent le terme de différence temporelle) que joue la dopamine a été bien caractérisé par Schultz et largement confirmé. Un certain nombre de questions demeurent cependant en suspens telles que : i) D'autres neuromodulateurs contribuent-ils aussi au rôle de critique ? ii) Comment le signal dopaminergique est-il généré ? iii) Quelle(s) structure(s) conserve la mémoire de la valeur des choix ? iv) Y a-t-il une échelle de valeur unique pour tous les types de récompenses ou plusieurs échelles (une pour les récompenses alimentaires, pour les récompenses monétaires, pour les récompenses sexuelles, pour les récompenses sociales, etc.) qui peuvent entrer en concurrence ? v) Et, ce qui nous intéresse ici plus particulièrement, comment les émotions interagissent avec ce système ? Le cortex orbitofrontal et des zones ventrales des ganglions de la base jouent un rôle ainsi que d'autres structures étudiées plus récemment (amygdale et insula, pour donner les deux exemples les plus à la mode en ce moment) mais aucune théorie convaincante n'a encore été proposée pour expliciter comment ces différentes structures interagissent et identifier les mécanismes neuronaux sous-jacents.

Il y a un véritable enjeu à comprendre le fonctionnement du réseau critique. Nous pourrions ainsi mieux appréhender comment les émotions peuvent le moduler. Nous sommes réduits pour l'instant à constater le rôle d'un certain nombre d'émotions – ou tout au moins d'états émotionnels plus ou moins analogues à ceux observés chez l'homme notamment dans des contextes sociaux. A titre d'exemple, les capucins sont sensibles à l'équité et au partage des ressources (8), processus indispensables à la coopération. Des animaux soumis à un traitement inéquitable comparé à certains de leurs partenaires montrent rapidement un comportement de frustration caractérisé par le rejet violent de la récompense obtenue, des vocalisations et une gestuelle agressive.

Comportements économiques chez les primates

Que les émotions préexistent chez un ancêtre commun ou résulte de convergence évolutive reste cependant encore à déterminer. C'est néanmoins l'observation de ce type de comportements émotionnels et des relations sociales sous-jacentes qui nous ont récemment amené, avec une vaste communauté, à nous interroger depuis une quinzaine d'années sur le comportement économique des primates non humains, puisque, comme nous l'avons précisé en introduction, la décision sans émotion n'existe pas. Ces interrogations ont donné lieu à un corpus de travaux multidisciplinaires au sein d'une large communauté incluant économistes, psychologues, anthropologues et bien sûr neurobiologistes qui ont montré notamment que les capacités cognitives, et certains biais qui sous-tendent la prise de décision économique typique chez les humains, sont également présents chez les primates non humains (9).

Futurs enjeux

Ainsi, l'étude du rôle des émotions dans la prise de décision chez les primates est un champ en plein développement et qui ouvre de nombreuses perspectives. Par ailleurs le développement des méthodes d'enregistrements électrophysiologiques sans fil permet d'utiliser ces approches dans des contextes de plus en plus écologiques et socialement riches. Le couplage avec des marqueurs comportementaux et biologiques (conductance cutanée, rythme cardiaque et respiratoire, diamètre pupillaire, etc.) dont le recueil est rendu de plus en plus facile et fiable grâce à la généralisation des méthodes d'apprentissage profond, ouvre des perspectives encourageantes vers une meilleure compréhension de l'influence des émotions générées dans ces contextes écologiques sur les processus de prise de décision. Il est dès lors permis de rêver que dans un terme plus ou moins proche, nous parviendrons à produire une théorie unifiée du fonctionnement des réseaux critiques et acteurs impliqués dans ces processus.

thomas.boraud@u-bordeaux.fr

Références

- (1) Kahneman, D. & Tversky, A. (1979). *Econometrica* 47, 263–291.
- (2) Sutton, R. S. & Barto, A. G. (1998). *Reinforcement learning : an introduction*. Adaptive computation and machine learning (MIT Press)

- (3) Daw, N. D. & Doya, K. (2006). *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 199–204.
- (4) Boraud, T., et al. (2018). *Prog. Neurobiol.* 171, 114–124.
- (5) Piron, C. et al. (2016). *Mov. Disord.* 31(8): 1146-54. doi: 10.1002/mds.26542
- (6) Schultz, W., et al. (1997). *Science* 275 (5306): 1593–1599.
- (7) Rescorla, R. A. & Wagner, A. R. (1972). A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. in *Classical Conditioning II* (eds. Black, A. H. & Prokasy, W. F.) 64–99 (Appleton-Century-Crofts).
- (8) Henrich, J. (2004) Animal behaviour: inequity aversion in capuchins? *Nature* 428, 139; discussion 140 (2004).
- (9) Bourgeois-Gironde, S., et al. (2021). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 376 (1819) 20190676.

Entre Descartes et Darwin : comment nos émotions influencent nos décisions

MATHIAS PESSIGLIONE

Institut du Cerveau, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

Il y a bientôt 30 ans était publié un livre intitulé L'Erreur de Descartes, devenu un best-seller de la vulgarisation en neurosciences. L'auteur, le neurologue Antonio Damasio, y fustigeait la vision selon laquelle pour prendre une bonne décision (une décision rationnelle), il faut évacuer ses émotions. Il attribuait cette vision au philosophe René Descartes, rejoignant l'idée commune selon laquelle une attitude cartésienne revient à garder la tête froide. Peut-on effectivement, à la lumière des recherches en neurosciences sur la prise de décision, disqualifier cette perspective comme erronée ?

La perspective cartésienne

L'une des motivations à la recherche en neurosciences de la décision est l'explication des biais, c'est-à-dire des déviations systématiques par rapport à la norme du choix rationnel. Ces biais ont été mis en lumière par les économistes comportementaux, qui comptent de récents Prix Nobel parmi leurs chefs de file, comme Daniel Kahneman ou Richard Thaler. Qu'est-ce qu'un choix rationnel ? Dans les premières théories de la décision, qu'on peut faire remonter à Blaise Pascal, il s'agit de choisir l'option qui présente la plus grande espérance mathématique, ou utilité espérée (*expected utility*), définie comme le produit de la probabilité et de l'utilité des conséquences attendues. L'utilité peut être quantifiée objectivement, par exemple dans le cas d'un gain financier en euros, mais elle peut aussi se comprendre comme une valeur subjective, autrement dit une quantité de plaisir, de bien-être ou de satisfaction pour la personne qui fait le choix.

Prenons un exemple de biais : l'aversion pour le risque. Une expérience simple est de demander à des volontaires de choisir entre gagner 50€ à coup sûr et une chance sur deux de gagner 100€ (à pile ou face). La majorité des

participants choisissent le gain sûr, et non l'option risquée, même si les deux options ont objectivement la même espérance (50€). Sur le plan mathématique, on peut rendre compte de ce comportement en déformant la fonction d'utilité, pour préserver le principe du choix rationnel. Sur le plan psychologique, on explique ce comportement par une émotion anticipée : les participants veulent éviter le regret qu'ils auraient s'ils faisaient le choix risqué et qu'ils jouaient de malchance.

Pour aller plus loin, on peut, selon une procédure inventée par Kahneman et Tversky, poser la question deux fois, la première sous l'angle des gains et la seconde sous l'angle des pertes. La première question est celle déjà présentée (50€ à 100% ou 100€ à 50%). La seconde question revient à d'abord donner le billet de 100€, puis à proposer au volontaire soit de rendre la moitié (50€), soit de jouer les 100€ à pile ou face (avec une chance sur deux de tout perdre, donc). Dans le second cas, la majorité des gens choisissent l'option risquée, et pas la perte certaine. Encore une fois, ce comportement peut s'expliquer sur le plan mathématique par une modification de la fonction d'utilité, et sur le plan psychologique par un biais émotionnel : perdre 50€ est tellement aversif que les participants préfèrent tenter de les garder, au risque de tout perdre.

Les neurosciences sont venues corroborer l'explication par les émotions de cette asymétrie entre les gains et les pertes. Les activités cérébrales liées aux choix dans le risque ont été suivies par IRM fonctionnelle. L'interaction entre domaine (gains/pertes) et option choisie (sûre/risquée), qui sous-tend les choix, a été retrouvée dans l'activité de l'amygdale, une structure cérébrale connue pour être impliquée dans les réactions émotionnelles (1). Par ailleurs, lorsqu'elles ont été soumises aux mêmes tests de choix, deux patientes présentant une calcification de l'amygdale se sont

montrées plus rationnelles que les volontaires sains, puisqu'elles prenaient l'option de plus grande espérance objective, sans montrer d'aversion ni d'appétence pour le risque. Sans les émotions déclenchées par les amygdales, elles pouvaient garder la tête froide et choisir en toute rationalité (2).

La perspective darwinienne

On voit sur ces exemples que, loin de remettre en cause la perspective cartésienne, les neurosciences confirment l'influence néfaste des émotions sur la décision. Quels étaient donc les arguments de Damasio ? L'argument principal vient des patients présentant des lésions dans les parties orbitaires et médianes du cortex préfrontal. Le premier d'entre eux, le célèbre Phinéas Gage, était un contremaître qui travaillait sur les constructions de chemin de fer. En 1848, alors qu'il tassait de la poudre avec une barre à mine, une explosion soudaine a propulsé la barre au travers de son cerveau, entrant sous l'œil gauche et sortant par le sommet du crâne. A la surprise de l'entourage, Gage a survécu et pouvait même parler et bouger normalement. Le cas a attiré les neurologues qui s'intéressaient aux fonctions du lobe préfrontal. Ils ont pointé un changement de personnalité : autrefois sérieux et respecté, Gage serait devenu fainéant, agressif et versatile, incapable de tenir ses engagements, et prompt à faire des choix contraires à ses intérêts. Or le cortex préfrontal ventromédian est lié au système nerveux autonome, et donc aux manifestations somatiques des émotions (transpiration cutanée, battements cardiaques, etc.) L'interprétation de Damasio est donc que dans un cas comme celui de Gage, le cerveau n'est plus informé par le ressenti émotionnel (sous-tendu par les marqueurs somatiques) et ne sait plus quelles options sont bonnes pour lui. C'est là une inversion de la perspective cartésienne : faire le bon choix revient en fait à se laisser guider par ses émotions.

Les historiens ont montré depuis que la description clinique de Gage, transmise par des générations de neurologues, est en grande partie légendaire. Loin d'être ce vagabond sociopathe posant avec sa barre à mine pour le cirque Barnum, il a continué à gérer ses intérêts jusqu'à la fin de sa vie. On le retrouve des années plus tard conduisant seul des diligences au Chili, capable de s'occuper des chevaux,

de planifier des trajets de nuit dans les montagnes, et de s'adresser aux passagers dans une langue qu'il a dû apprendre après son accident. Bref, ce que montre l'histoire de Phineas Gage, c'est surtout l'incroyable capacité du cerveau à retrouver ses fonctions cognitives, même après d'énormes lésions.

Les lésions chez Gage sont d'ailleurs difficiles à circonscrire. Si pour Damasio elles concernent les parties ventromédianes du cortex préfrontal, la barre a dû fatalement endommager les parties dorsales en ressortant, sans parler des fibres qu'elle a dû sectionner. Mais pour être juste, l'équipe de Damasio a ensuite testé les décisions de patients présentant des lésions plus circonscrites (3). Le problème est que le test utilisé dans ces études (*Iowa Gambling Task*) présente de multiples facteurs confondants (myopie pour le futur, appétence pour le risque, capacité d'inférence, etc.), de sorte qu'il est pratiquement impossible de mettre un score anormal sur le compte d'un déficit émotionnel. D'autres études, utilisant des tests mieux contrôlés, ont montré que les lésions ventromédianes entraînent bien des troubles de la décision, mais ceux-ci restent modestes et assez subtils (4). En particulier, les choix sont légèrement plus instables chez ces patients que chez les personnes au cerveau intact, comme si les valeurs attribuées aux options étaient davantage bruitées.

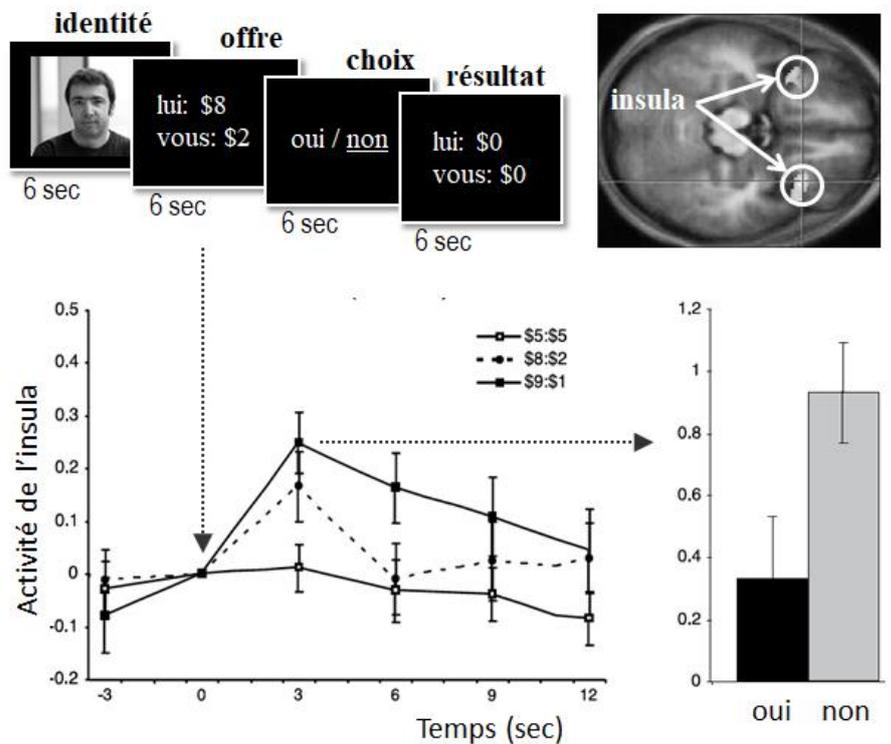


Figure 1 : Aversion pour l'inégalité dans le jeu de l'ultimatum (5). Le graphique montre le déroulement temporel du signal mesuré au niveau de l'insula par IRM fonctionnelle, au moment où le receveur reçoit une offre dans le jeu de l'ultimatum. Ce signal est plus élevé pour les offres inéquitables, et augmente avec la probabilité de refus.

Si la démonstration de Damasio n'est pas convaincante, faut-il pour autant rejeter la perspective anticartésienne ? Il me semble que cette perspective rejoint la vision darwinienne, qui émerge lorsqu'on s'interroge sur la fonction des émotions. On peut supposer que si les émotions ont été favorisées par la sélection naturelle, c'est parce qu'elles ont un rôle adaptatif. On pense généralement qu'elles déclenchent des comportements stéréotypés comme la fuite lorsqu'on a peur, mais certains biais dans les décisions complexes peuvent également être réinterprétés comme des adaptations.

Prenons l'exemple du jeu de l'ultimatum (Figure 1). Il comprend deux joueurs, le donneur et le receveur. On confie une somme d'argent au donneur, par exemple 100€, et on lui demande de proposer un partage avec le receveur, par exemple 60/40%. Le receveur peut alors soit accepter le partage, et chacun reçoit la somme convenue, soit le refuser, et aucun des deux joueurs n'empêche de l'argent. Si on joue une seule fois avec un inconnu qu'on ne reverra jamais, l'analyse économique de base prescrit au receveur d'accepter n'importe quel partage (c'est toujours mieux que rien). Or ce n'est pas ce que font les gens : la majorité refuse les partages trop inéquitables (si la somme reçue est inférieure à 30%), quels que soient les milieux et les cultures. Comme pour les autres biais, on peut expliquer ce refus en disant qu'il suit bien une fonction d'utilité, mais que cette fonction est déformée par un nouveau terme, appelé aversion pour l'inégalité. Les données d'IRM fonctionnelle, acquises pendant que le receveur rend ses décisions, montrent que les partages très inéquitables déclenchent une activation de l'insula antérieure, et que celle-ci est suivie par un refus du partage proposé (5). Or cette région antérieure

de l'insula est connue pour représenter des émotions négatives, comme le dégoût. On est bien là dans un schéma cartésien, où l'option proposée déclenche une réaction émotionnelle qui conduit le receveur à délaissier l'argent qu'il aurait pu mettre dans sa poche.

Cependant, si dans la situation artificielle du jeu le rejet de l'offre paraît inadapté, à une échelle plus large ce n'est pas forcément le cas. Refuser les partages inéquitables permet de maintenir une norme de réciprocité, pour ne pas se faire exploiter. Il est donc plausible que l'aversion pour l'inégalité ait été sélectionnée comme procurant un avantage sélectif. C'est ici l'essence de la perspective darwinienne : ce qui peut paraître irrationnel dans une situation artificielle du monde moderne, comme jouer à l'ultimatum avec un inconnu dans un laboratoire, peut au contraire avoir été adapté dans l'environnement naturel rencontré par le cerveau au cours de son évolution.

Il n'a été question jusqu'ici que des émotions déclenchées par les options aux choix. Or les émotions dites incidentes, dont le déclencheur est indépendant du choix, peuvent également influencer les décisions. Lorsqu'elles durent dans le temps, intégrant plusieurs facteurs, on parle d'humeur plutôt que d'émotion. Dans la vie réelle, on sait qu'une bonne humeur, liée par exemple à une météo favorable ou la victoire de son équipe préférée, change l'attitude face au risque, conduisant les gens à jouer au loto ou à investir en bourse (6). Ce phénomène a été reproduit au laboratoire, à l'aide d'un test de culture générale combiné avec des choix économiques (Figure 2). Les feedbacks donnés au participant pour ses réponses (bonnes ou mauvaises) permettaient de créer des moments dont l'humeur était positive ou négative. Le

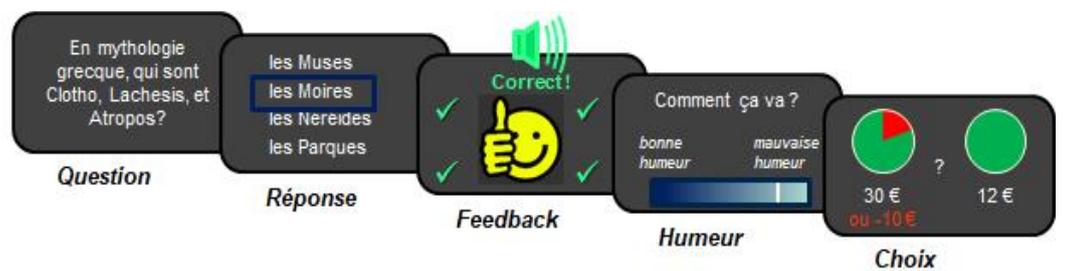
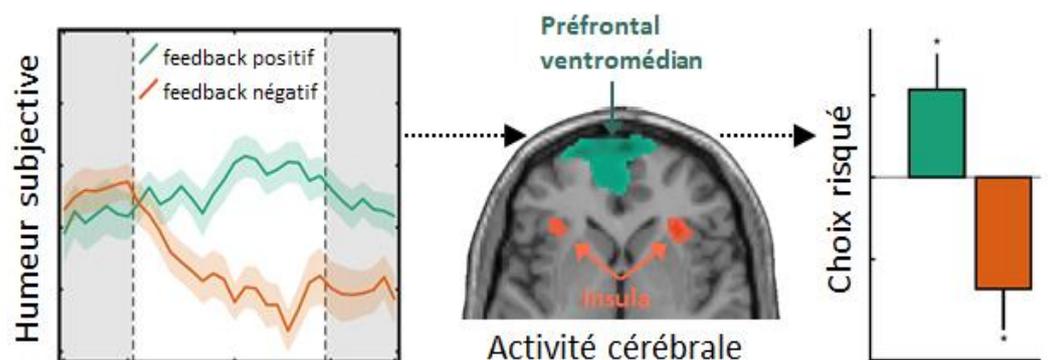


Figure 2 : Variations d'humeur et choix dans le risque (7).

Le graphique montre les variations d'humeur au cours d'épisodes où les feedbacks donnés dans le test de culture générale sont davantage positifs (« correct !») ou négatifs (« faux !»). Dans les moments de bonne humeur (en vert), le cortex préfrontal ventromédian s'active et favorise les choix risqués, tandis que dans les moments de mauvaise humeur (en rouge), l'insula antérieure s'active et favorise les choix prudents.



niveau de l'humeur était corrélé positivement à l'activité du cortex préfrontal ventromédian, et négativement à celle de l'insula antérieure (7). Or l'activité relative de ces régions, au moment où le choix se présente, n'est pas neutre. Elle biaise la décision vers les gains importants mais risqués lorsqu'on est de bonne humeur, et vers les gains modestes mais sûrs dans le cas contraire.

La culture générale étant indépendante de la loterie, cet impact de l'humeur sur les choix paraît irrationnel. Pourtant, dans un environnement naturel où les sources de récompense (chasse, cueillette) et les sources de coût (risque, délai, effort) sont corrélées dans le temps, par exemple au travers des saisons, l'impact de l'humeur peut procurer un avantage adaptatif (8). En effet, les simulations montrent que les agents dont l'humeur fluctue (avec le rapport coût/bénéfice de leurs actions), vont mieux exploiter la nature, en cherchant la nourriture quand les ressources abondent (en été), et en évitant les désagréments lorsque l'environnement est hostile (en hiver). Les troubles de l'humeur observés en psychiatrie pourraient provenir du dévoiement de cette adaptation, conduisant les patients maniaques à entreprendre des projets insensés, avec l'illusion que tout va leur réussir, et les patients déprimés à rester cloîtrés, avec la conviction qu'ils sont voués à l'échec.

Et donc, de Descartes et de Darwin, qui avait raison ? En fait les deux perspectives sont partiellement correctes. Comme le veut la perspective darwinienne, l'influence des émotions sur les décisions paraît globalement adaptée (en moyenne), du moins dans l'environnement rencontré par les êtres humains jusqu'à l'histoire récente. Mais comme le veut la perspective cartésienne, les émotions peuvent générer des choix irrationnels, dans des situations locales particulières, comme lors des transactions économiques du monde moderne.

mathias.pessiglione@gmail.com

Références

- (1) De Martino B, et al. (2006). *Science*. 313(5787):684-7.
- (2) De Martino B, et al. (2010). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107(8):3788-92.
- (3) Bechara A, et al. (1997). *Science*. 275(5304):1293-5.
- (4) Camille N, et al. (2011). *J Neurosci*. 31(20):7527-32.
- (5) Sanfey AG, et al. (2003). *Science*. 300(5626):1755-8.
- (6) Otto AR, et al. (2016). *Psychol Sci*. 27(3):299-311.
- (7) Vinckier F, et al. (2018) *Nat Commun*. 9(1):1708.
- (8) Pessiglione M, et al. (2023). *Neurosci Biobehav Rev*. 147:105084.

Rôle des catécholamines dans la résilience au stress chronique

ELSA ISINGRINI

Université Paris Cité, INCC UMR8002, CNRS

Le concept de résilience au stress

Le stress, qu'il soit d'origine environnementale, physique ou psychologique, déclenche une réponse adaptative complexe de l'organisme. L'activation conjointe du système nerveux sympathique, et de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien en réponse au stress permet à l'organisme de faire face aux défis internes et externes. Lorsque le stress devient excessif ou chronique, et qu'il n'est pas géré de façon appropriée, le stress peut perturber la régulation émotionnelle, donnant lieu à des réactions telles que l'anxiété, la peur et la frustration conduisant à des réponses comportementales maladaptatives, favorisant le développement de pathologies psychiatriques.

Cependant, la réponse au stress varie d'un individu à l'autre, et ceci malgré un niveau de stress et d'expériences de vie indésirables similaires. Alors que la survenue d'évènements stressants peut précipiter l'apparition de troubles mentaux, tels que les troubles dépressifs majeurs, certains individus ne développent pas de profil pathologique après des expositions répétées au stress (1). Cette capacité d'adaptation en réponse à une source importante de stress, de façon à éviter ses conséquences négatives, est définie par la notion de résilience, par opposition à la susceptibilité. Les études visant à comprendre les mécanismes neurobiologiques associés à la résilience ont démontré que celle-ci ne refléterait pas simplement l'absence de réponse pathologique, spécifique aux individus susceptibles, mais correspondrait plutôt à un phénomène actif et adaptatif impliquant la mise en place de mécanismes compensatoires ou protecteurs (2). Étant donné que la dépression majeure, avec une prévalence d'environ 20%, représente l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde, une attention croissante a été accordée à la notion de résilience au cours de la dernière décennie. En effet, étudier la variabilité interindividuelle

en réponse au stress et à la dépression est primordial dans le but d'élucider pourquoi certains individus sont plus vulnérables. Par ailleurs, moins de la moitié des patients souffrant de dépression majeure atteignent la rémission après traitement aux antidépresseurs, démontrant que le développement de nouveaux traitements plus efficaces reste impératif. De façon intéressante, la non-réponse ou la résistance aux traitements antidépresseurs est associée à une susceptibilité élevée au stress (3). En conséquence, la compréhension des mécanismes neurobiologiques sous-jacents au phénomène de résilience représente un enjeu majeur pour la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques indispensable à la prévention et au traitement des troubles psychiatriques liés au stress.

Cependant, alors que les études chez l'Humain sont nécessaires pour explorer les processus neuropsychologiques influençant la vulnérabilité au stress et à la dépression, la compréhension des substrats neurobiologiques sous-jacents reste difficile à étudier dans un contexte clinique. Du fait que le concept de résilience chez l'Humain recouvre des phénotypes comportementaux divers, il est difficile à appréhender. De plus, si les études cliniques permettent de mettre en évidence des liens de corrélation entre certains facteurs biologiques et la réponse adaptative mise en place chez les individus résilients, elles n'indiquent pas si ces facteurs prédisent la résilience ou bien s'ils en sont une conséquence. Afin de contourner ces difficultés, la résilience au stress est étudiée à travers l'utilisation de modèles animaux. Cette approche préclinique permet d'étudier la réponse au stress en associant de multiples niveaux phénotypiques (e.g. comportementaux, neurochimiques, neuroendocriniens, mais également au niveau des circuits neuronaux et des facteurs génétiques). Les études neurobiologiques et moléculaires utilisant des modèles animaux ont ainsi permis d'établir des liens causaux entre certains facteurs biologiques, en

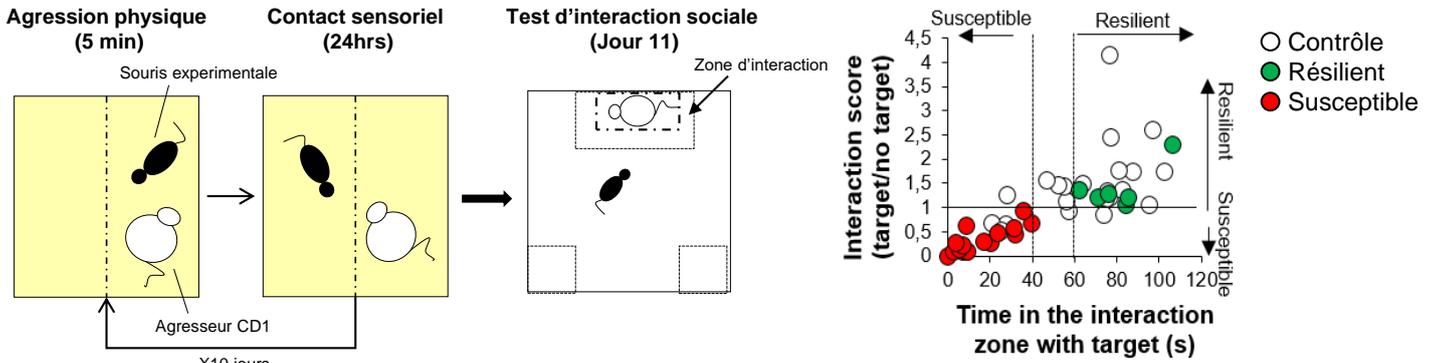


Figure 1: Protocole de défaite sociale chronique. Les souris sont soumises à 5 minutes d'interaction physique avec une souris agressive CD1 quotidiennement pendant 10 jours consécutifs puis placées en interaction sensorielle pendant 24h. Les animaux contrôle sont gardées en interaction sensorielle entre elles pendant 10 jours. Les souris sont ensuite testées dans le test d'interaction sociale constitué de deux phases : Le temps passé dans la zone d'interaction situé autour d'un enclos grillagé est mesuré au cours d'une première phase dans laquelle l'enclos est vide (No Target) et d'une seconde phase dans laquelle une souris CD1 est placée dans l'enclos (Target). Les animaux susceptibles et résilients sont séparés selon leur comportement d'interaction sociale : score d'interaction (temps passé dans la zone en présence/absence de la souris CD1 (Target / No Target) en fonction du temps passé dans la zone d'interaction en présence de la souris agressive (Target). Alors que le pourcentage de susceptible est de 70% chez les animaux stressés, il existe tout de même une variabilité comportementale dans le groupe contrôle, avec 20% des animaux présentant des altérations du comportement social de type susceptible. Modifié de Isingrini et al. (2016) (5).

particulier concernant l'activité de certains circuits neuronaux et la mise en place du phénotype résilient (2).

Substrats neurobiologiques de la résilience

Parmi les modèles animaux utilisés pour étudier les bases neurobiologiques de la dépression, le modèle de stress chronique par défaite sociale est particulièrement intéressant dans le contexte de la résilience (Figure 1). En effet, ce modèle présente l'avantage de pouvoir indexer la réponse individuelle au stress en séparant des sous-groupes de souris susceptibles et résilientes (4). À travers l'utilisation de ce modèle de stress chronique par défaite sociale, il a été mis en évidence que la résilience est sous-tendue par l'activité d'un réseau complexe de zones cérébrales interconnectées. L'utilisation de nouvelles approches expérimentales, telle que l'optogénétique, a permis de préciser non seulement le rôle de certaines régions cérébrales spécifiques, mais également d'intégrer leurs interactions fonctionnelles, permettant ainsi de définir un circuit neuronal dont les propriétés façonnent la réponse individuelle au stress. Ainsi, le substrat neurobiologique de la résilience implique un large éventail de zones cérébrales, comprenant entre autres l'aire tegmentale ventrale (VTA), le cortex préfrontal (PFC), le noyau accumbens (NAc), le noyau central de l'amygdale, le noyau du lit de la strie terminale (BNST), le locus coeruleus et l'hippocampe (2). Des interactions anatomiques et fonctionnelles complexes entre ces structures ont été décrites en relation avec la résilience (5–7)

Le système dopaminergique (DA) de l'aire tegmentale ventrale (VTA-DA) ainsi que ses projections vers le PFC et le NAc jouent un rôle central dans la résilience au stress chronique (6). En effet, une hyperexcitabilité des

neurones VTA-DA a été mise en évidence uniquement chez les animaux susceptibles au stress par défaite sociale. Étant donné que les neurones DA qui projettent vers le PFC (DA_{VTA}-PFC) montrent une activité neuronale réduite après un stress chronique, cette hyperexcitabilité semble spécifique aux neurones DA innervant le NAc (DA_{VTA}-NAc). La stimulation optogénétique des neurones VTA-DA projetant vers le NAc, et non de ceux projetant vers le PFC, induit une augmentation du comportement d'évitement social ainsi qu'une anhédonie, caractéristique du phénotype susceptible dans le modèle de défaite sociale. D'autre part, l'inhibition optogénétique de la voie VTA-NAc augmente la résilience à un stress subséquent et produit des effets antidépresseurs chez des animaux précédemment susceptibles. Au contraire, l'inhibition optogénétique des neurones VTA projetant vers le PFC favorise la susceptibilité (6). Parallèlement, plusieurs processus moléculaires actifs ont été mis en évidence au sein des neurones VTA-DA pour expliquer l'implication de cette population neuronale dans la résilience. Une hyperpolarisation des courants cationiques (I_h, courant cationique activé par une hyperpolarisation) a été mise en évidence chez les animaux susceptibles qui explique l'hyperexcitabilité des neurones VTA-DA. Cependant, un effet similaire est observé chez les animaux résilients. Un mécanisme compensatoire se met alors en place chez les animaux résilients pour normaliser l'activité des neurones VTA-DA, en particulier une augmentation des courants potassiques K⁺ qui contrecarrent l'augmentation de la fonction I_h (7).

Comment en amont, le système VTA-DA est-il contrôlé par les structures intégratives de la réponse au stress? et quels sont les mécanismes neuronaux et moléculaires responsables de l'altération fonctionnelle du système VTA-DA lui-même? Le noyau du locus coeruleus-

noradrénergique (LC-NA), composante clé de la réponse au stress et précédemment lié à la pathophysiologie de la dépression, présente des connexions anatomiques et fonctionnelles avec la VTA. De ce fait l'hypothèse selon laquelle le LC-NA pouvait jouer un rôle intermédiaire entre les facteurs de stress externes et la régulation de la réponse au stress par les neurones VTA-DA a émergé.

Noradrénaline (NA) et résilience

Le système NA est composée de groupes de neurones disposés le long du Pons et de la moelle allongée du système nerveux central, le LC étant le plus rostral et plus important. Le système LC-NA reçoit des afférences d'un large éventail de structures cérébrales et envoie des projections vers presque toutes les régions du cerveau. Via ses projections extensives à travers le système nerveux, le LC-NA est impliqué dans un grand nombre d'orientations comportementales, incluant l'attention et l'éveil, l'apprentissage et la mémoire, ainsi que la motivation et les émotions. Le système LC-NA situé à l'interface entre l'intégration des informations somatosensorielles liées au stress et le traitement de ces informations au niveau émotionnel, cognitif et physiologique est ainsi idéalement positionné pour diriger la réponse comportementale au stress vers un phénotype susceptible ou résilient. En effet, dans le modèle de défaite sociale chronique, les animaux susceptibles présentent une diminution des niveaux de NA dans la VTA associée à une diminution de l'activité des neurones du LC-NA projetant exclusivement vers la VTA, alors que ces effets sont absents chez les animaux résilients (5,8).

Par ailleurs, des études manipulant l'activité du LC-NA, avant et/ou pendant le paradigme de stress, en utilisant

des souris génétiquement modifiées ou des traitements pharmacologiques ont mis en évidence un impact sur la réponse comportementale au stress. Dans ce sens, l'utilisation de stratégies expérimentales permettant d'augmenter la libération de NA (Souris NET-KO, expression du NET-Sh-RNA dans le LC, administration chronique de réboxétine, un inhibiteur du transporteur de NA, NET) induit le développement d'un phénotype résilient au stress chronique de défaite sociale ainsi que dans d'autres modèles de dépression (stress chronique imprédictible, stress chronique de contention) (9,10). Par ailleurs, une déplétion en NA, chez des souris présentant une délétion conditionnelle de VMAT2 (transporteur vésiculaire des monoamines de type 2) spécifiquement dans les neurones NA, empêche le développement d'un phénotype résilient en réponse au stress de défaite sociale (5). Ces études démontrent un effet pro-résilient de la NA dans différents modèles de dépression.

Finalement, les études manipulant le LC-NA, après l'exposition au stress, chez des individus susceptibles ont permis de contrecarrer ce phénotype psychopathologique. Dans le modèle de stress chronique de défaite sociale, mimer les effets observés chez des individus résilients sur les neurones LC-NA des individus résilients permet d'abolir le phénotype maladaptatif présent chez les animaux susceptibles. Un traitement pharmacologique chronique à l'Idazoxan (antagoniste α_2 -AR) ou à la Réboxétine, et non un traitement aigu, permettant d'augmenter la libération de NA est capable de reverser le phénotype susceptible pour induire un phénotype résilient (5). De la même façon, une augmentation par stimulation optogénétique de la libération de NA sélectivement dans la VTA, ou l'infusion d'agonistes des récepteurs adrénergiques α_1 et β_3 dans

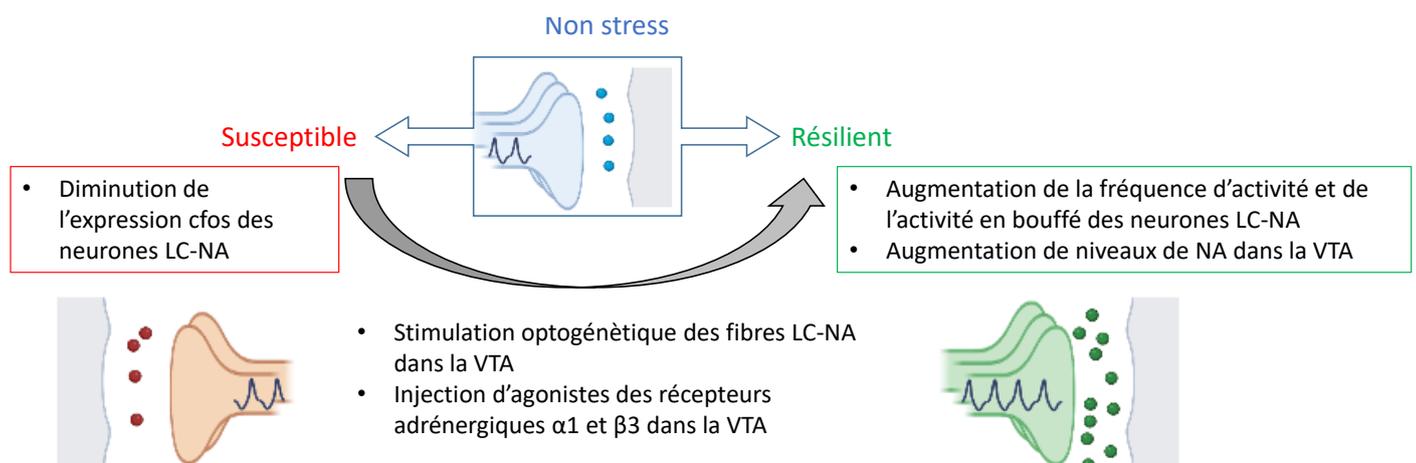


Figure 2 : Résumé schématique des études réalisées sur le rôle de la noradrénaline dans la résilience au stress chronique de défaite sociale. Les neurones noradrénergiques et leurs contacts synaptiques vers une région cible (par exemple la VTA) sont schématisés en bleu pour la condition contrôlée, en rouge pour la susceptible et en vert pour la résiliente. Une augmentation de l'activité des neurones LC-NA ainsi que de la libération de NA dans la VTA sont associées à la résilience, tandis que la diminution d'activité neuronale LC-NA est liée à la susceptibilité au stress de défaite sociale. Des interventions visant à augmenter la libération de NA dans la VTA peuvent inverser le phénotype susceptible, favorisant la résilience

la VTA de souris susceptibles, abolit l'aversion sociale et favorise l'apparition d'un phénotype résilient (5,8). Ces études ont mis en évidence un effet antidépresseur induit par une augmentation de la neurotransmission NA, plus particulièrement dans la VTA ou en mimant l'effet post-synaptique de la NA dans la VTA.

Ces observations ont permis d'établir que la neurotransmission NA du LC vers la VTA est nécessaire et suffisante pour favoriser la mise en place d'un phénotype résilient en réponse au stress chronique de défaite sociale (Figure 2). Alors que longtemps le système VTA-DA était présenté comme le point d'ancrage du circuit de la résilience, ces études ont fourni des données très originales plaçant finalement le LC-NA en tant que composante fondamentale du circuit de la résilience au stress.

isingrini.elsa@gmail.com

Références

- (1) Rutter M. (2006). *Ann N Y Acad Sci.* 1094:1–12.
- (2) Russo SJ, et al. (2012). *Nat Neurosci.* 15(11):1475–84.
- (3) Souery D, et al. (2007). *J Clin Psychiatry.* 68(7):1062–70.
- (4) Golden SA, et al. (2015). *Nat Protoc.* 6(8):1183–91.
- (5) Isingrini E, et al. (2016). *Nat Neurosci.* 19(4):560–3.
- (6) Chaudhury D, et al. (2013). *Nature.* 493(7433):532–6.
- (7) Friedman AK, et al. (2014). *Science.* 344(6181):313–9.
- (8) Zhang H, et al. (2019). *Biol Psychiatry.* 85(3):226–36.
- (9) Haenisch B, et al. (2009). *J Neurochem.* 111(2):403–16.
- (10) Du X, et al. (2020). *Transl Psychiatry.* 10(1):130.

Hippocampe, neurogenèse et émotions

CATHERINE BELZUNG

iBrain U1253, Faculté des Sciences, Parc Grandmont, 37200 Tours

L'hippocampe

À la fin du XVI^e siècle, Giulio Cesare Aranzio, un élève du célèbre anatomiste Vesale, fut le premier à décrire cette région des lobes temporaux du cerveau, en comparant sa forme à celle d'un animal marin, d'où son nom : l'hippocampe. Au XIX^e siècle, sa morphologie et sa circuiterie interne furent décrites de façon plus détaillée. On sait à présent que l'hippocampe est constitué principalement du gyrus denté, de la corne d'Ammon (CA) elle-même subdivisée en différentes parties (CA1, CA2, CA3, CA4) et du subiculum. L'information du monde extérieur est d'abord traitée dans des zones spécifiques et spécialisées de chaque cortex sensoriel (auditif, visuel, somatosensoriel), puis synthétisée dans des zones corticales multimodales comme le cortex entorhinal. Ce dernier envoie des informations à l'hippocampe au travers d'axones qui projettent sur les cellules granulaires du gyrus denté, qui à son tour projette massivement vers les neurones pyramidaux de la zone CA3, lesquels projettent vers les cellules pyramidales de la zone CA1, qui envoie à son tour des axones vers le subiculum. Outre ce circuit

qui fût par la suite appelé « circuit tri-synaptique », l'évolution des méthodes d'étude du cerveau permirent plus récemment d'identifier trois régions distinctes au sein de l'hippocampe : l'hippocampe dorsal, l'hippocampe ventral (Figure 1) et plus récemment l'hippocampe intermédiaire.

Ces régions se différencient sur le plan moléculaire, mais aussi en ce qui concerne leurs afférences et leurs efférences. En effet, l'hippocampe dorsal reçoit des afférences du cortex cingulaire antérieur et des parties dorsales et médianes du noyau du Raphé alors que l'hippocampe ventral reçoit des afférences des parties dorsales et médianes du noyau du Raphé, de l'aire tegmentale ventrale, du cortex préfrontal ventromédial et de l'amygdale. Par ailleurs, la partie dorsale de l'hippocampe projette vers l'aire rétrospléniale et le septum alors que la partie ventrale projette vers l'amygdale, le noyau accumbens, l'hypothalamus, le noyau de la strie terminale et le cortex préfrontal médial. Ces différences de connexions suggèrent une fonction distincte de ces deux zones.

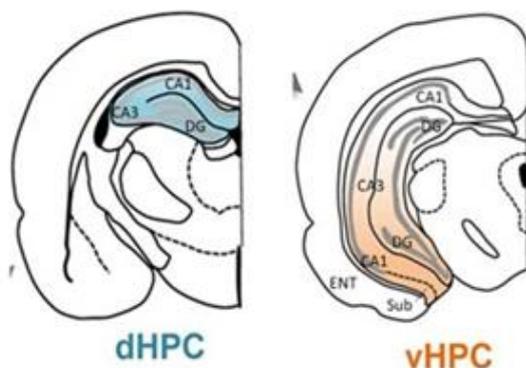


Figure 1 : Demi-coupes frontales dans le cerveau de rat au niveau de l'hippocampe dorsal (dHPC), et de l'hippocampe ventral (vHPC). CA1 – CA3 : Corne d'Ammon ; DG : gyrus denté ; ENT : cortex entorhinal ; Sub : subiculum

Source : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2015.00190/full>

Hippocampe et émotions

En 1952, Paul MacLean introduisit l'expression « système limbique » pour décrire un circuit composé de zones du cerveau inter-connectées entre elles et impliquées dans les comportements émotionnels. Pour MacLean, l'hippocampe fait partie de ce circuit, ce qui met cette région au cœur d'un système qui traite des émotions. Cette spécialisation fonctionnelle a été précisée davantage ces 20 dernières années, en particulier au travers d'études expérimentales chez le rongeur basées d'abord sur des lésions induites, puis sur des approches de stimulation et d'inhibition optogénétiques et chémogénétiques, l'électrophysiologie et l'imagerie calcique *in vivo*. Ces études ont d'abord permis de

montrer que les lésions de l'hippocampe ventral mais pas de l'hippocampe dorsal sont anxiolytiques. Au contraire, l'hippocampe dorsal est impliqué dans la représentation de l'espace, mais pas dans l'anxiété (1). Plus récemment, des études optogénétiques ont confirmé cette ségrégation fonctionnelle puisque des manipulations de l'hippocampe ventral, ou de ses afférences, ou de ses efférences corticales altèrent les comportements anxieux chez la souris. En outre, en utilisant l'imagerie calcique chez l'animal libre de ses mouvements, il a été montré que la région CA1 ventrale contient des « cellules d'anxiété » : ces cellules sont actives quand l'animal se trouve dans une situation anxiogène, et leur présence est enrichie dans une sous-population de neurones qui projettent vers l'hypothalamus latéral. La stimulation optogénétique de cette voie augmente les réponses de peur innée et les réponses d'évitement. Par ailleurs, des manipulations de la voie CA1 ventral-amygdale basolatérale n'affectent pas la peur innée, mais la peur conditionnée contextuelle (2). Cela indique que les neurones de l'hippocampe ventral sont capables de représenter des stimuli anxiogènes innés mais sont également capables, en mobilisant d'autres voies, de représenter la peur apprise. On retrouve la différenciation fonctionnelle entre les parties ventrales et dorsales en ce qui concerne le gyrus denté. En effet, l'activation optogénétique du gyrus denté ventral est suffisante pour augmenter l'anxiété innée (3).

Neurogenèse hippocampique

L'idée selon laquelle aucune forme de plasticité ne pourrait survenir dans le cerveau adulte remonte à la première moitié du XX^{ème} siècle et est souvent attribuée à tort au lauréat du prix Nobel en 1906, Santiago Ramon y Cajal. En réalité, Ramon y Cajal avait bien proposé l'idée de l'existence d'une plasticité neurale qui pourrait sous-tendre des processus mentaux (4). Cependant, à la même époque, d'autres courants de pensée insistaient plutôt sur l'idée d'une immuabilité des cellules cérébrales. Ce n'est que dans les années 1960 que le dogme a été progressivement ébranlé avec l'identification de cellules générées dans le cerveau du rongeur à l'âge adulte (5). Un doute persistait cependant, car il était possible qu'il ne s'agisse pas de neurones, mais d'un autre type de cellules cérébrales. Il fallut attendre les années 90 pour que le phénotype neuronal des nouvelles cellules soit confirmé de façon certaine. Ces nouveaux neurones, générés à l'âge adulte à partir de cellules souches cérébrales, ont été décrits dans de nombreuses espèces, y compris chez l'homme (malgré une polémique récente) et les primates non humains. Néanmoins, cette neurogenèse ne se retrouve pas dans tout le cerveau, mais principalement dans 2 zones, les bulbes olfactifs et le gyrus denté de

l'hippocampe. Certains travaux ont également décrit des zones neurogéniques dans l'area postrema et l'hypothalamus médiobasal. Dans l'hippocampe, les néoneurones sont générés au sein de la couche de cellules granulaires, et passent par différents stades avant d'atteindre l'âge adulte : le stade de cellule souche quiescente puis de cellule souche activée, le stade de cellule progénitrice, le stade neuroblaste et le stade immature (Figure 2). Une fois atteint l'âge adulte, ils sont fonctionnels, reçoivent des informations du cortex entorhinal, et projettent vers CA3. Ces cellules se distinguent des autres neurones par leur plasticité importante et leur excitabilité élevée. On peut dès lors s'interroger sur la fonction de ces nouvelles cellules : participent-elles aux fonctions de l'hippocampe, en particulier dans la gestion des émotions ?

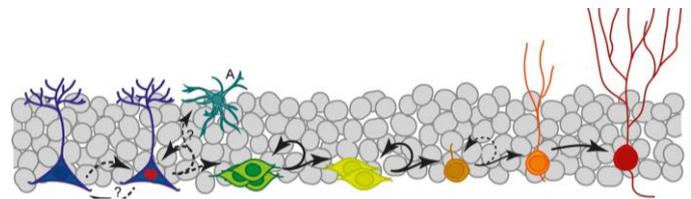


Figure 2 : La genèse des néoneurones du Gyrus denté (voir sa localisation sur la figure 1). En gris clair : les cellules granulaires. En violet : les cellules souches, en vert les progéniteurs neuronaux, en orange les neuroblastes qui aboutissent aux neurones immatures (en orange avec des dendrites) et des neurones matures (en rouge).

Source :

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2019.00055/full>

Neurogenèse hippocampique, stress et émotions

Afin d'étudier la fonction des néoneurones hippocampiques, il est indispensable de disposer d'outils permettant d'augmenter ou de réduire le nombre ou la fonction de ces cellules. Cela est réalisable avec différentes approches expérimentales, comme l'irradiation focale de l'hippocampe (qui détruit les cellules souches), des manipulations génétiques permettant d'altérer la neurogenèse seulement à l'âge adulte, ou, plus récemment, avec la technique de l'optogénétique ou de la chemogénétique. Certaines de ces approches, comme l'irradiation focale, l'optogénétique et la chemogénétique offrent l'avantage de permettre une modification de la neurogenèse dans une sous-partie de l'hippocampe (dorsale ou ventrale) et l'optogénétique permet d'altérer l'activité des néoneurones de façon ponctuelle. Les manipulations génétiques quant à elles affectent souvent plusieurs zones neurogéniques, incluant le bulbe olfactif, ce qui rend les résultats plus difficiles à interpréter (6).

A l'aide de ces méthodes, il a été montré que la neurogenèse hippocampique adulte est impliquée principalement dans un type d'émotion : l'anxiété innée et

la peur conditionnée. En effet, l'ablation de la neurogenèse adulte dans l'hippocampe augmente les comportements anxieux dans les tests d'anxiété innée comme un test d'émergence, celui du labyrinthe en croix surélevée ou un test d'évitement de prédateur (7). Par ailleurs, la stimulation chemogénétique de néoneurones hippocampiques générés à l'âge adulte mais immatures au moment de l'apprentissage, favorise le rappel de la peur conditionnée contextuelle, ce qui montre l'implication de ces cellules aussi dans certaines formes de peur apprise (8). A l'inverse, l'ablation ou l'inhibition de ces néoneurones hippocampiques bloque l'apprentissage et le rappel de la peur conditionnée contextuelle. On peut dès lors se demander si ces phénomènes peuvent être mis en relation avec les fonctions respectives de l'hippocampe dorsal ou ventral. Cela ne semble pas le cas : en effet, des études ont montré que l'apprentissage et le rappel de la peur conditionnée contextuelle étaient bloqués à la fois par l'inhibition des néoneurones situés dans l'hippocampe ventral mais aussi dorsal (9). Ces effets ne se retrouvent pas dans des protocoles de peur conditionnée non basées sur des indices contextuels. L'ensemble des résultats ci-dessus indique une implication des néoneurones de l'hippocampe dans la peur innée et dans la peur conditionnée contextuelle.

Certains auteurs se sont aussi intéressés plus spécifiquement à la fonction de ces néoneurones sur un plan plus théorique. En particulier, ils pourraient être décisifs pour deux processus cruciaux pour les émotions : la discrimination contextuelle (la capacité à distinguer deux contextes voisins : une bonne discrimination contextuelle permet par exemple d'associer un contexte A à un stimulus dangereux, et un contexte B, assez voisin du contexte A, à l'absence de danger) et l'encodage « conjonctif » (« *conjunctive encoding* »), c'est-à-dire la capacité à combiner différentes caractéristiques d'un stimulus (ses caractéristiques sensorielles, sa localisation, sa valence émotionnelle) en un « percept » unique. Ces deux processus sont tous les deux indispensables pour produire une réponse émotionnelle ajustée (10). On pourrait dès lors faire l'hypothèse que les néoneurones hippocampiques soient impliqués d'une manière plus générale dans les émotions. Cependant, ceci n'a pas été évaluée dans d'autres types d'émotions que la peur et l'anxiété, comme l'agression, le dégoût, le plaisir. On peut cependant noter que ces dernières émotions n'ont pas été mises en relation avec l'hippocampe d'une manière générale.

Neurogenèse hippocampique et pathologies des émotions

La peur et l'anxiété sont des émotions altérées dans certaines pathologies affectives, comme la dépression, le stress post-traumatique et les troubles anxieux tels que l'anxiété généralisée ou le trouble de panique. On peut dès lors s'interroger sur l'implication de la neurogenèse hippocampique non seulement dans les émotions normales, mais aussi dans les pathologies des émotions. Les évidences sont peu concluantes. En effet, à ce jour, il n'existe pas d'évidence expérimentale en faveur d'une implication de la neurogenèse hippocampique adulte dans les troubles anxieux. Par ailleurs, des manipulations de la neurogenèse hippocampique adulte n'altèrent pas les comportements de résignation liés à la pathologie dépressive (11). Cependant, par leur implication dans la discrimination contextuelle et dans l'encodage conjonctif, on peut penser que ces néo-neurones permettent de répondre de façon ajustée aux situations qui représentent un défi, comme les situations stressantes, en favorisant l'adaptation (10). Une perte de ces neurones pourrait donc conduire à une moins bonne réponse du sujet dans des conditions de stress, ce qui pourrait constituer un facteur de risque de psychopathologies dans des situations répétées de stress ou d'anxiété.

Conclusion

En conclusion, on peut dire que la neurogenèse hippocampique adulte, bien qu'associée à des processus computationnels favorisant l'adaptation, est surtout liée à certaines émotions spécifiques et normales, comme la peur et l'anxiété. Le lien avec d'autres émotions, ou avec des pathologies émotionnelles reste à démontrer.

catherine.belzung@univ-tours.fr

Références

1. Fanselow M.S. & Dong H.W. (2010) *Neuron* 65 : 7-10
2. Jimenez J.C. et al., (2018) *Neuron* 97 : 670-683
3. Kheirbeck M.A. et al., (2013) *Neuron* 77 : 955-968
4. De Felipe J. (2006) *Nat Rev Neurosci* 7 : 811-817
5. Altman J. (1962) *Science* 135 : 1127-1128
6. Semerci F. & Maletic-Savatic M. (2016) *Front Biol* 11 : 151-167.
7. Revest J.M. et al (2009) *Mol Psy* 14 : 959-967
8. Lods M, et al., (2022). *Prog Neurobiol.* 219:102364
9. Huckleberry KA, et al., (2018) *Neuropsychopharmacology.* 43:2487-2496.
10. Surget A. & Belzung C., (2022) *Mol Psy* 27: 403-421
11. Petrik D. et al., (2012) *Neuropharmacology* 62: 21–34.

Le développement de la discrimination des émotions chez les bébés humains

FLEUR LEJEUNE et EDOUARD GENTAZ

Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Éducation, Université de Genève, Suisse

Introduction

De la naissance à l'âge adulte, les expressions émotionnelles, en particulier faciales, jouent un rôle significatif dans les interactions sociales (1,2). Il existe un débat théorique sur la nature même des émotions et leur perception. Si les émotions sont exprimées et perçues à travers l'ensemble des cultures, sont-elles innées ou apprises par imitation lors des différentes observations par le bébé des adultes qui l'entourent ? La première position théorique « nativiste » défend l'idée que les émotions sont universelles et innées. Les expressions émotionnelles sont considérées comme le produit de notre évolution. Pour les expressions émotionnelles faciales, les combinaisons musculaires du visage à l'origine des expressions sont produites à partir d'un facteur biologique et sans apprentissage. La seconde position défend l'idée que les expressions faciales sont reconnues et produites par un apprentissage culturel. Cette position s'appuie sur l'idée que l'apprentissage par imitation est déterminant et commence dès les premières interactions visuelles entre le bébé et son entourage. L'étude du développement de la perception des émotions chez le bébé permet de contribuer à ce débat.

Méthode

Pour étudier les compétences perceptives des bébés, les chercheurs proposent des tâches de discrimination avec une mesure du temps de regard. Les psychologues utilisent le « regard préférentiel » pour mesurer la tendance chez un bébé à regarder plus longtemps un stimulus plutôt qu'un autre. S'il regarde plus longtemps un stimulus qu'un autre (qui diffère seulement par une propriété), on considère que le bébé les discrimine. Pour dépasser les situations dans lesquelles aucune préférence n'est observée (donc que toute conclusion est

impossible), les psychologues utilisent le phénomène d'habituation et de réaction à la nouveauté. Si on présente un même stimulus plusieurs fois à un bébé, il s'y habitue, c'est-à-dire que son temps de regard diminue au fur et à mesure des répétitions. À partir d'un certain critère (par exemple, une diminution de 50 % par rapport aux deux premiers essais), on conclut que le bébé est habitué et que le stimulus lui est devenu familier. Si, dans une seconde phase, on lui présente le stimulus familier et un stimulus nouveau, et si le temps de regard pour le stimulus nouveau est alors plus grand que celui pour le stimulus familier, on estime que le bébé perçoit une différence entre ces derniers. Il est ainsi capable de discriminer ces deux stimuli (e.g. deux visages émotionnels). Cette méthode peut également être utilisée avec des stimuli auditifs et complétée avec des mesures physiologiques.

Pour mieux comprendre comment se développent les capacités des bébés à discriminer les informations utiles pour traiter des émotions durant la première année, nous allons présenter une synthèse des résultats observés dans les modalités visuelle, auditive et audio-visuelle.

La modalité visuelle

La discrimination des visages émotionnels

Les études s'intéressant à la modalité visuelle pour étudier la discrimination des émotions chez les bébés sont les plus nombreuses. Cependant, celles menées chez les nouveau-nés humains (âgés de moins de 28 jours) restent encore rares. Elles montrent que la joie est la première expression faciale discriminée et préférée. Les nouveau-nés regardent plus longtemps un visage statique de joie plutôt qu'un visage de peur ou un visage neutre, mais aucune préférence n'est observée entre un

visage de peur et un visage neutre (3). Lorsque deux visages dynamiques représentant une expression faciale de joie et de dégoût sont présentés simultanément, les nouveau-nés ne manifestent aucune préférence visuelle (4). Néanmoins, s'ils sont habitués à une expression faciale dynamique de joie ou de dégoût, ils sont capables ensuite de discriminer ces deux émotions. A la naissance, la joie est la première expression faciale discriminée et préférée, en particulier lorsqu'elle est présentée de manière dynamique.

La discrimination visuelle des expressions faciales émotionnelles continue à se développer lors des 6 premiers mois (3) en lien avec le développement du système visuel (5). Ainsi, une discrimination visuelle entre la joie et d'autres émotions, telles que la surprise, la colère, la tristesse et la peur, est présente vers 3-4 mois. À 7 mois, les capacités à discriminer les expressions de joie, de colère et de tristesse apparaissent (6). Grâce à l'oculométrie, on observe que les bébés de 3 mois focalisent leur attention sur les yeux et les éléments externes de visages virtuels émotionnels dynamiques, alors que les bébés de 7 et 12 mois focalisent leur attention en fonction de l'émotion proposée (7). La bouche capte l'attention des visages de joie, les yeux et les sourcils des visages de peur et de colère, et la zone du nez des visages de joie et de dégoût.

Dans l'ensemble, jusqu'à 5-6 mois, les bébés sont capables de faire la distinction entre les expressions faciales positives (joie) et négatives (peur, colère, tristesse, dégoût). Ce n'est que vers 7 mois qu'une discrimination intra-valence émergerait, c'est-à-dire leur capacité à discriminer différentes expressions faciales négatives. Cependant, l'interprétation de ces résultats restent encore débattus (8). En effet, cette capacité de discrimination est interprétée par certains comme étant une préparation précoce à la compréhension des émotions et par d'autres, comme une simple distinction de caractéristiques perceptives isolées, sans en comprendre la signification émotionnelle (8). À ce jour, au regard de la littérature, ces deux interprétations ne peuvent pas être départagées.

La discrimination des expressions corporelles

Les expressions corporelles fournissent des informations pertinentes pour reconnaître les émotions chez les autres. Durant les premiers mois, les bébés ont fréquemment des personnes (parents, frères et sœurs) dans leur champ visuel. La prévalence des différentes parties du corps présentes dans le champ visuel change au cours du développement (8). Si les visages sont plus fréquents que les autres parties du corps au cours des 4 premiers mois, cette prévalence se déplace vers d'autres parties du corps par la suite. Ainsi, les bébés à partir de 6-7 mois sont

capables de discriminer les émotions véhiculées par le corps et préfèrent les actions corporelles qui transmettent des émotions de joie en comparaison à des actions neutres (10).

Une récente méta-analyse montre que les bébés et les enfants peuvent traiter les expressions émotionnelles à travers une grande variété de stimuli corporels et de paradigmes expérimentaux, et que ces capacités de traitement des émotions ne semblent pas varier avec l'âge (9).

La modalité auditive

La perception des émotions véhiculées par la prosodie de la parole est fondamentale pour les interactions humaines. Même si les recherches chez le nouveau-né sont rares, la discrimination vocale émotionnelle semble déjà possible. Dans une étude utilisant la spectroscopie proche infrarouge (NIRS) chez des nouveau-nés de 0 à 4 jours, les chercheurs observent des réponses neuronales préférentielles à la prosodie positive par rapport à la prosodie négative (11). De plus, ils observent que les prosodies de joie, de peur et de colère augmentent l'activation neurale dans le gyrus temporal supérieur droit par rapport à la prosodie neutre dans la langue maternelle mais pas dans la langue étrangère. Ces résultats suggèrent que la sensibilité à la prosodie affective est déterminée par l'exposition prénatale aux stimuli vocaux de la langue maternelle.

Dans une étude comportementale, une procédure d'habituation et de réaction à la nouveauté a été réalisée chez des bébés de 4, 5 et 7 mois (6). Lors de la phase d'habituation, un des stimuli émotionnels vocaux (joie, colère ou tristesse) est présenté avec un visage neutre et lors de la phase de test, le même visage neutre est présenté, mais l'émotion vocale est différente. Les bébés sont capables de discriminer des émotions vocales de joie, de colère et de tristesse à partir de 5 mois.

Les modalités audio-visuelles

Dans les études précédentes, les stimuli émotionnels sont présentés de manière unimodale. Cependant, dans la vie quotidienne, les émotions sont exprimées de manière multimodale par la voix, le visage et le corps. Ainsi, pour mieux appréhender l'aspect écologique des émotions, l'étude de la discrimination multimodale en générale et audio-visuelle en particulier semble plus pertinente pour étudier la nature des émotions perçues par les bébés.

Les recherches montrent une discrimination plus précoce pour les stimuli multimodaux que pour les stimuli unimodaux, lorsque les stimuli multimodaux sont

synchronisés. Ainsi, dès 4 mois, les bébés sont capables de distinguer des expressions émotionnelles dynamiques de joie, de colère et de tristesse présentées grâce à des stimuli multimodaux synchronisés (6). Il faut attendre 5 mois pour que les bébés discriminent ces stimuli unimodaux de joie, de colère et de tristesse dans la modalité auditive et 7 mois dans la modalité visuelle.

Dans une autre étude comportementale, les chercheurs ont utilisé une tâche de transfert entre les modalités auditive et visuelle, afin de tester si les compétences visuelles et auditives respectives des bébés à percevoir des émotions relève d'une sensibilité à des traits spécifiques visuels et auditifs ou d'une représentation abstraite des émotions, indépendante des modalités sensorielles (12). Ainsi, les chercheurs ont d'abord diffusé à des bébés de 6 mois des voix (neutre, joie, ou colère) puis deux visages exprimant la joie et la colère sans aucun son (Figure 1). Les bébés regardent aussi longtemps les deux visages après avoir entendu une voix neutre (condition contrôle). De plus, ils regardent plus longtemps le visage exprimant la colère et plus particulièrement la bouche de ce visage, après avoir entendu une voix exprimant la joie. Les bébés regardent ainsi plus longtemps le visage différent de la voix. En revanche, les temps de regards entre les deux visages sont similaires après avoir entendu une voix exprimant la colère. En d'autres termes, seule l'émotion de joie entendue préalablement par le bébé modifie ses temps de regard pour le visage de joie ou le visage de colère. Ces résultats suggèrent donc que les bébés sont capables de former une représentation abstraite de l'émotion de joie à partir de 6 mois.

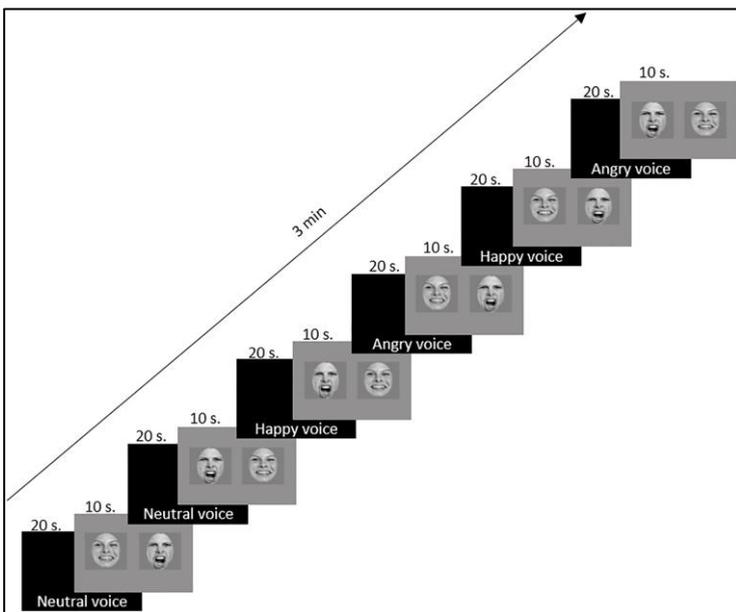


Figure 1 : Représentation schématique de la présentation successive de tous les stimuli visuels et auditifs. Figure issue de Palama et al. (12).

Enfin, des chercheurs ont étudié également l'appariement intermodal émotionnel entre la voix et le corps de manière dynamique (10). À 6-7 mois, si le corps est présenté à l'endroit, les bébés regardent plus le corps congruent avec le son présenté (joie, colère ou neutre). Ce résultat n'est pas observé chez les bébés de 3-4 mois et si le corps est présenté à l'envers.

Conclusion générale

Les recherches sur le développement précoce de la perception visuelle ou auditive des expressions émotionnelles ne permettent pas de valider ou invalider clairement les deux positions théoriques. En effet, il n'est pas possible de déterminer si les bébés discriminent les expressions faciales en fonction des caractéristiques perceptives saillantes seules, de la signification émotionnelle seule, ou d'une combinaison des deux (8). De plus, les recherches qui étudient les bases cérébrales à l'aide de l'électroencéphalogramme apportent des résultats complémentaires aux résultats comportementaux sans pouvoir favoriser une interprétation plutôt qu'une autre (8).

En conclusion, les études utilisant des tâches intermodales semblent être plus écologiques et pertinentes pour étudier l'émergence et le développement de la discrimination des émotions.

Fleur.Lejeune@unige.ch
Edouard.Gentaz@unige.ch

Références

- (1) Gentaz E. (2023). Comment les émotions viennent aux enfants. Paris : Nathan
- (2) Gentaz E. & Sander D. (2022). Le développement des émotions. In Fournier P. & Gentaz E (Eds). Le développement neurocognitif de la naissance à l'adolescence. Paris : Elsevier-Masson, pp. 157-167
- (3) Bayet L., et al. (2014). Ann Psychol, 114, 469-500.
- (4) Addabbo M., et al. (2018). PLoS ONE, 13, e0193868
- (5) Purpura G., & Tinelli F. (2020). Child's Nervous System, 36, 911-917
- (6) Flom R. & Bahrick L.E. (2007). Dev Psychol, 43, 238-252
- (7) Soussignan R., et al. (2018). Cogn Emot, 32, 827-842
- (8) Ruba A. & Repacholi B. (2020). Emot Rev, 12, 235-250
- (9) Vuong Q. & Geangu E. (2023). Front Cognit, 2, 1155031
- (10) Zieber N., et al. (2014). Child Dev, 85, 675-684
- (11) Zhang D., et al. (2019). Hum Brain Mapp, 40, 2434-2448
- (12) Palama A., et al. (2018). PLoS ONE, 13, e0194579

Le rôle modulateur des émotions dans les apprentissages

NAÏLA EVEN¹ et AMAËL ARGUEL²

¹Toulouse INP ENSIACET, Toulouse, France

²Cognition, Langues, Langage, Ergonomie (CLLE) UMR 5263, Université de Toulouse - CNRS, Toulouse, France

Apprentissages simples et complexes

Un des plus grands atouts de l'espèce humaine est sans aucun doute sa remarquable capacité à créer et à transmettre des connaissances. Certaines de ces connaissances peuvent être acquises de façon implicite, comme la capacité à se mouvoir ou l'apprentissage de sa langue maternelle, et se réalisent par la répétition et sans réel effort conscient. D'autres connaissances sont issues d'apprentissages complexes, longs, difficiles et coûteux d'un point de vue attentionnel, comme par exemple l'apprentissage de techniques telles que la lecture ou les mathématiques. C'est ce deuxième type d'apprentissage qui a justifié une organisation de notre société visant l'institutionnalisation de l'acquisition des connaissances au sein d'un système académique, allant de la maternelle aux études supérieures.

Cette distinction entre apprentissage implicite et apprentissage complexe peut être abordée dans le domaine de la psychologie cognitive sous différentes approches théoriques. Par exemple, cette distinction peut être considérée sous l'angle des travaux de Kahneman et Tversky qui décrivent les raisonnements analytiques (dits de Type 2) comme étant cognitivement coûteux et requérant donc beaucoup de concentration de la part de l'apprenant. Ces traitements s'opposeraient aux processus cognitifs de Type 1, qui correspondent davantage à un traitement automatisé de l'information grâce à des heuristiques, et qui permettent alors de développer un apprentissage qualifié de surface (1).

Selon Mayer et de manière analogue, les apprentissages complexes résultent d'une phase active de traitement : (i)

sélection des informations pertinentes, (ii) leur organisation (recherche de liens entre les éléments d'information) et (iii) l'intégration des nouvelles connaissances avec celles stockées en mémoire à long terme. Ce processus permet la création et/ou la mise à jour d'un modèle mental qui est utile pour la mémorisation et la restitution du contenu à apprendre, mais qui peut aussi, par transfert, être réutilisé dans des environnements ou situations différentes. Cet apprentissage correspond alors à un apprentissage qualifié de profond (2).

Pendant longtemps la recherche en sciences cognitives s'est principalement attachée à décrire les processus soutenant les apprentissages complexes en se focalisant sur des traitements cognitifs allant de la perception des informations au développement de schémas mentaux. L'intérêt pour les aspects affectifs et leur intégration au sein des modèles décrivant l'apprentissage est relativement récent. La recherche dans le domaine des neurosciences a aussi contribué à la compréhension des mécanismes sous-jacents.

Neuromodulation des apprentissages

D'un point de vue neurobiologique, les mécanismes de l'apprentissage sont largement étudiés aux niveaux moléculaire, cellulaire et cérébral. A la lumière d'études chez les animaux au système nerveux simple, comme l'aplysie ou l'abeille, il est admis que l'acquisition de nouvelles informations ou de nouveaux comportements (ou la modification d'acquis préexistants) dépendent de

systèmes de modulation des circuits au travers de la plasticité neuronale. Dans des modèles anatomiques plus complexes, il est possible de parler de plasticité cérébrale. Notamment, la notion de recyclage neuronal proposée par Dehaene décrit comment des régions cérébrales spécifiques sont ré-utilisées afin d'acquérir de nouvelles compétences, comme la lecture (3).

Cette plasticité fait appel à des neurotransmetteurs modulateurs (e.g., dopamine) et à des circuits spécifiques, comme celui de la récompense, dans des régions telles que l'aire tegmentale ventrale, l'hippocampe ou le noyau accumbens. Ainsi, chez les mammifères, les recherches (4) ont notamment permis de mieux comprendre le fonctionnement du conditionnement animal en soulignant l'importance, lors de l'apprentissage, de stimuli régulateurs (récompense, punition) et d'états affectifs associés (satisfaction, peur).

Structures neurales des émotions

Globalement les émotions peuvent être définies comme un changement d'état impliquant des modifications physiologiques et comportementales. Elles sont associées à des niveaux d'activation (intensité) et de valence (sur un continuum de désagréable à agréable). La recherche a progressivement permis d'identifier les lobes, régions, et noyaux cérébraux dont l'activation est liée à des changements d'états émotionnels. Dans les régions centrales, on retrouve l'amygdale, le noyau accumbens, ou encore les ganglions de la base. Au niveau du tronc cérébral, ce sont de nombreux petits noyaux tandis qu'au niveau cérébral, il s'agit de régions comme l'insula, les zones corticales somatosensorielles ou le cortex préfrontal.

Toutes ces structures cérébrales, qui modulent valence et activation des émotions, entreraient en jeu dans la transmission des signaux internes entre le corps et le cerveau. En jouant un rôle de relais et en aiguillant les signaux, elles permettent de mettre en œuvre des réponses physiologiques et comportementales spécifiques à certaines émotions.

De plus, au niveau cellulaire, Damasio propose qu'il serait aussi possible d'identifier les substrats neuronaux impliqués dans les émotions. Il suggère que la transmission des signaux internes du corps entier (ou stimuli intéroceptifs) liés aux émotions, pourrait se faire en majorité par des neurones non myélinisés, dont le potentiel d'action est plus lent et plus facilement modulable par d'autres signaux, les cellules de Schwann bloquant la modulation axonale comme la transmission

éphaptique¹ (5). Bien qu'encore peu explorée à notre connaissance, il serait plausible d'appliquer l'hypothèse de Damasio à des situations d'apprentissages complexes, lents et impliquant une importante intégration de signaux neuronaux.

Les traces d'activation cérébrales lors de tâches cognitivement complexes ont été explorées chez l'humain avec les techniques d'imagerie. Ces études montrent une bascule d'activation des régions postérieures vers les régions préfrontales au moment de résolution de problèmes de compréhension (6,7). De plus, les résultats suggèrent l'activation de régions préfrontales que l'on sait impliquées dans la régulation des émotions (e.g., cortex préfrontal ventromédian).

Toutes ces structures neurales sont certainement impliquées dans des environnements où les apprentissages complexes sont fréquents, comme le milieu scolaire. Ils peuvent alors s'extérioriser sous la forme d'émotions académiques.

Les émotions académiques

Parmi les émotions qui s'observent dans l'environnement scolaire et universitaire, nous retrouvons : les émotions thématiques (liées au contenu), les émotions sociales (liées aux interactions avec les enseignants et les autres élèves), les émotions d'accomplissement (liées à l'évaluation des connaissances, par exemple lors d'examens) et enfin les émotions épistémiques. Ces dernières sont intéressantes car elles sont directement générées par les processus cognitifs lors d'apprentissages complexes (8).

Lors de séquences d'apprentissage, il a été observé une grande dynamique dans les enchaînements d'émotions épistémiques, qui peuvent se manifester plusieurs fois et pendant des très courtes durées (9). Ainsi, si à un moment, un apprenant rencontre un élément d'information inconsistant avec ses connaissances préalables ou bien avec les autres informations apportées pendant l'activité, il est possible qu'apparaisse un *déséquilibre cognitif* suscitant une émotion s'apparentant à la confusion. La volonté de sortir de cet état affectif désagréable peut produire une motivation et une concentration accrue, créant une opportunité d'apprentissage particulièrement bénéfique. Cependant, si l'apprenant ne réussit pas rapidement à résoudre son incompréhension, il est probable qu'une émotion apparentée à la frustration succède à la confusion, avant enfin l'ennui qui est particulièrement néfaste pour les apprentissages complexes. Au contraire, si l'apprenant

¹ *Ephaptique* : dit d'une transmission mettant en jeu des échanges ioniques entre les neurones de façon longitudinale par opposition à la transmission synaptique. Ce type de

transmission peut influencer la synchronisation et le déclenchement de potentiels d'action.

réussit à résoudre seul son déséquilibre cognitif, l'émotion ressentie peut alors être un sentiment de satisfaction. Ce stimulus interne de récompense active probablement des régions sous-corticales préfrontales et des régions centrales comme les amygdales modulant à leur tour les réseaux neuronaux nécessaires pour rétablir l'équilibre cognitif. Cette modulation par les émotions des traitements cognitifs permet ainsi d'augmenter l'engagement et contribue à la qualité de l'apprentissage. L'expérience vécue de résolution du problème est positive et source d'engagement puisqu'elle pourra ensuite être suivie d'un état de concentration et d'attention intense et dirigée uniquement sur la tâche (état de *flow*). Au point de bascule de ces deux conséquences diamétralement opposées, sur l'apprentissage, la confusion qui tend à apparaître est l'émotion pouvant indiquer la signature affective de la présence d'un déséquilibre cognitif.

Le cas de la confusion dans les apprentissages

Au sein des émotions académiques, la confusion tient donc une place particulière car elle est à l'articulation de deux types d'états affectifs qui impactent directement la séquence d'apprentissage. Le premier état (lié à une résolution de la confusion) est bénéfique grâce à un engagement cognitif plus intense. Au contraire, le second (lorsque la confusion perdure) entraîne la démobilisation de l'apprenant avec l'émergence d'abord de la frustration, puis du sentiment d'ennui. Les seuils de transition de la confusion peuvent ainsi être représentés sous la forme d'une *zone de confusion optimale* (ZCO) (Figure 1).

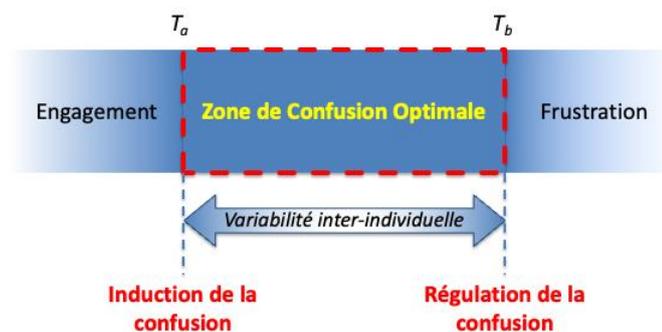


Figure 1 : La Zone de Confusion Optimale et ses seuils de transition T_a et T_b

Dans le but d'améliorer la qualité des apprentissages complexes, il est possible d'agir sur les seuils de la ZCO en induisant, de façon contrôlée, la confusion ou, inversement, de la limiter si elle est trop importante (10). Ainsi, les apprenants naviguent idéalement dans une zone où la confusion ressentie est suffisante pour susciter l'engagement, sans être excessive afin d'éviter le risque de frustration. Par exemple, une enseignante peut poser à ses étudiants une question intrigante dans le but d'éveiller l'engagement mais, si elle perçoit chez un élève

une confusion trop importante, elle pourra aussi le guider vers des éléments de compréhension afin de réduire son niveau de confusion.

Les techniques d'induction de confusion ou, au contraire, les interventions visant à réduire les niveaux de confusion (par exemple à l'aide d'aides ou de *feedback*) sont donc des leviers pédagogiques puissants. Pour améliorer significativement la qualité de l'apprentissage il est important que ces interventions soient réalisées en temps réel, durant la tâche, et individuellement, au gré des besoins de chaque apprenant. Cependant, cette opportunité est conditionnée par la capacité à évaluer, pendant l'activité, les émotions épistémiques.

Pour cela, il existe des pistes comme les mesures auto-rapportées des émotions, l'exploitation de certains marqueurs physiologiques, l'expression faciale ou encore l'analyse des indices corporels et conversationnels. Ces méthodes, bien que pertinentes en laboratoire, sont parfois difficiles à mettre en œuvre concrètement. Cependant, dans les environnements numériques d'apprentissage, une solution prometteuse consiste en l'enregistrement et l'analyse de l'ensemble des interactions (clics, défilement de pages, retours en arrière, etc.) que peuvent réaliser les apprenants (11). Cette discipline, qui consiste à analyser des traces de l'apprentissage (*learning analytics*), pourrait permettre le développement de systèmes automatisés visant à adapter l'environnement d'apprentissage selon les besoins cognitifs et émotionnels des apprenants.

Conclusion

Les états émotionnels ont un rôle central dans les apprentissages complexes. Les structures neuronales liées aux émotions permettent une régulation des circuits impliqués dans les apprentissages. La description des émotions épistémiques et de leur dynamique, en particulier la confusion, permet le développement des interventions pédagogiques visant à mieux accompagner l'apprenant. En outre, l'exposition régulière à la confusion épistémique peut renforcer la confiance à long-terme de l'apprenant en sa capacité à surmonter des difficultés de compréhension (10). Ainsi, l'accumulation de ces expériences peut améliorer durablement les efforts et la persévérance des apprenants face aux nouvelles situations qui déclenchent de la confusion.

Références

- (1) Kahneman, D. (2011). *Thinking, Fast and Slow*. Macmillan.
- (2) Mayer, R. E. (2005). *The Cambridge handbook of multimedia learning*, 41, 31-48.
- (3) Dehaene, S. (2007). Les neurones de la lecture : La nouvelle
- (4) LeDoux, J. E. (1994). *Scientific American*, 270(6), 50-57.
- (5) Damasio, A., & Carvalho, G. B. (2013). *Nature reviews neuroscience*, 14(2), 143-152.
- (6) Houdé, O., et al. (2000). *Journal of cognitive neuroscience*, 12(5), 721-728.
- (7) Houdé, O., et al. (2001). *Neuroimage*, 14(6), 1486-1492.
- (8) Pekrun, R., et al. (2017). *Emotions at School*. Routledge.
- (9) D'Mello, S., & Graesser, A. (2012). *Learning and Instruction*, 22(2), 145-157.
- (10) D'Mello, S., et al. *Learning and Instruction*, 29, 153-170.
- (11) Arguel, A., et al. (2019). Identifying epistemic emotions from activity analytics in interactive digital learning environments. In J. M. Lodge, J. C. Horvath, & L. Corrin (Eds.), *Learning Analytics in the Classroom: Translating Learning Analytics Research for Teachers* (pp. 56-67). Routledge.

Cerveau social et réseau neuronal des émotions vus par la neuroimagerie fonctionnelle chez l'humain

MARIE-HELENE GROSBRAS

Laboratoire de Neurosciences Cognitives, CNRS – Aix-Marseille Université.

La façon dont nous interagissons avec autrui et dont nous nous représentons le monde social repose sur un ensemble de régions cérébrales relativement bien défini. Ce cerveau social est intimement intriqué avec le circuit neuronal des émotions.

Les neurosciences sociales et affectives, un champ en pleine expansion depuis les années 2000

Le terme « cerveau social » a été popularisé par des chercheurs et chercheuses en anthropologie évolutive au début des années 1990. En observant, au travers des espèces de primates une forte corrélation entre la taille du néocortex et la complexité des groupes sociaux, ils ont fait l'hypothèse que certaines parties du cerveau humain ont évolué pour faciliter les comportements sociaux (1). Cette notion est appuyée par des données en psychologie et neurosciences, conduisant à définir le "cerveau social" comme un ensemble de régions cérébrales impliquées dans la cognition sociale et les comportements sociaux. Les neurosciences sociales sont nées comme champ de recherche visant à préciser l'organisation dynamique du cerveau social en conditions normales et pathologiques (2). Ce champ connaît un large essor au début des années 2000, ce qui aboutit à la création d'une société savante (Society for Social Neuroscience), d'un journal et de plusieurs monographies (3).

En parallèle, la neuroimagerie a enrichi notre connaissance des bases neurales des émotions. Les neurosciences

affectives ont émergé aussi au début des années 1990 (4). Ce champ de recherche interdisciplinaire combine les approches des neurosciences cognitives avec l'étude psychologique des émotions pour caractériser les réponses à des stimuli affectifs, la régulation des états affectifs et la reconnaissance de ces états chez autrui.

La figure 1 montre une trajectoire identique, entre 2000 et 2015, dans le nombre de publications de neuroimagerie, dominées par l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), portant sur les processus sociaux, d'une part, et les processus affectifs, d'autre part. Aussi, de nombreux travaux de cette période traitent simultanément des deux types de processus. On voit donc d'emblée que neurosciences sociales et neurosciences affectives, ne sont pas disjointes. Nous allons esquisser les points de recouvrement principaux, en mettant en avant les contributions de la neuroimagerie pour caractériser le cerveau social chez l'humain, puis en

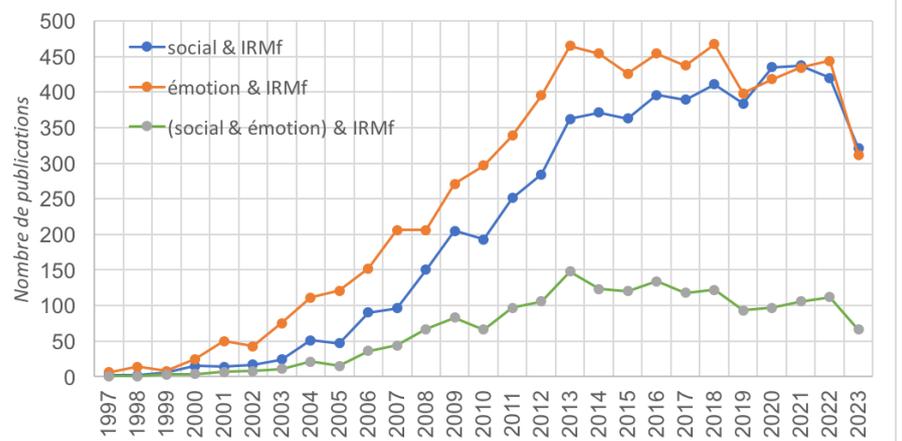


Figure 1 : Nombres de publications dans la base Scopus, au 20/09/2023 avec les mots clés fMRI & Social (n=5537 dont 490 revues), fMRI & Emotion (n= 7030 dont 535 revues) ou les deux (n=1809 dont 164 revues).

discutant du rôle des émotions dans la cognition sociale et des interactions entre cerveau social et réseau neuronal des émotions.

Le cerveau social vu par l'imagerie par résonance fonctionnelle

Un consensus définit le cerveau social comme l'ensemble des aires cérébrales impliquées dans la cognition sociale. La cognition sociale englobe les formes de cognition à propos des autres individus de la même espèce et des interactions avec eux et entre eux. Elle implique des processus cognitifs généraux, comme par exemple le changement de point de vue, et d'autres qui sont spécifiques au domaine social, par exemple la reconnaissance des visages. Certains de ces processus sont uniques à l'humain, comme l'attribution d'états mentaux complexes, quand d'autres sont communs à d'autres espèces animales, comme par exemple la reconnaissance de la voix.

On peut diviser la cognition sociale en trois niveaux : 1-détecter et percevoir les stimuli sociaux, c'est-à-dire les stimuli qui proviennent d'autres personnes, tels que les expressions faciales, le langage corporel, l'intonation, le toucher et les odeurs ; 2-interpréter ces stimuli et 3-

réguler les comportements au regard de ces stimuli. Cette grille d'analyse permet d'opérationnaliser les concepts en jeu à travers les contextes variés des interactions sociales et de structurer la description des représentations cérébrales associées. Confirmant et étendant les études qui avaient identifié des régions dont les lésions impactaient spécifiquement chacun de ces aspects, l'IRMf met en évidence un ensemble de régions qui constituent le cerveau social. Ces études imagent le cerveau lorsque les participants effectuent une tâche avec des stimuli ou un contexte social, par exemple regarder des visages, et la même tâche avec un contexte non social, par exemple regarder des voitures. Par soustraction on identifie l'activité cérébrale qui reflète une spécialisation pour les processus sociaux. Ceci se fait au niveau d'études individuelles ou bien de méta-analyses quantitatives. Celles-ci tirent avantage du fait que la localisation des régions identifiées en IRMf est rapportée dans un espace cartésien standard du cerveau humain. En reprenant les coordonnées reportées dans les études individuelles on peut calculer des cartes cérébrales qui localisent les régions de convergence où il y a une forte probabilité qu'une expérience d'IRMf comparant une condition sociale à une condition non sociale rapporte un lieu d'activation. La figure 2 résume les principales

Le cerveau social

Quelles régions de notre cerveau sont importantes pour interagir avec les autres?

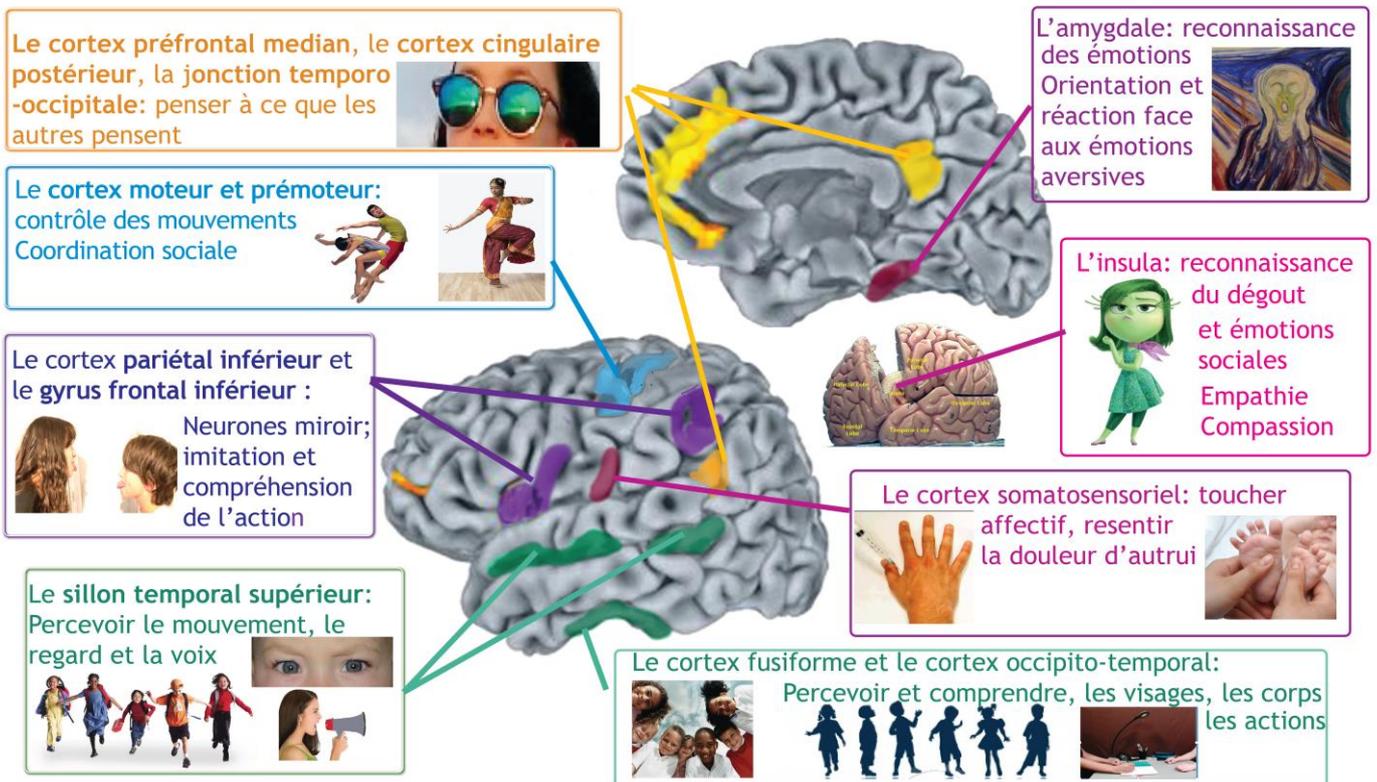


Figure 2 : Localisation des régions du cerveau social humain et leurs principaux attributs fonctionnels

composantes du cerveau social ainsi que leurs attributions fonctionnelles dominantes.

Le cortex prémoteur, incluant les parties dorsale et ventrale du cortex précentral, le gyrus frontal inférieur et le cortex pariétal sont impliqués dans la perception et la reconnaissance des actions d'autrui ainsi que dans la synchronisation des comportements avec ces actions. C'est dans ces régions que l'on trouve les fameux neurones miroirs qui sont actifs lorsque l'on exécute une action motrice mais aussi lorsque, sans bouger, on voit quelqu'un d'autre effectuer la même action. Les aires corticales temporales supérieures, occipito-temporales et fusiformes sont spécialisées dans la perception et la reconnaissance des attributs des stimuli sociaux. Le cortex somato-sensoriel, l'insula et l'amygdale sont impliqués dans la perception et la réaction à la douleur ou aux émotions d'autrui. Le cortex préfrontal ventro-médial, le cortex cingulaire postérieur et la jonction temporo-pariétal sont associés à la faculté d'inférer les intentions et les états mentaux et affectifs d'autrui.

Il est à noter que si nous donnons ici une description modulaire pour simplifier, cette modularité n'est en rien stricte. Tout d'abord, même si la plupart des études d'IRMf s'efforcent de découvrir les bases neurales d'un aspect spécifique de la cognition sociale, les processus élémentaires peuvent être communs à plusieurs aspects. Ensuite, bien qu'une lésion locale puisse impacter un aspect spécifique de la cognition sociale, aucune de ces régions isolées ne peut contribuer à elle seule à une fonction. De plus, des régions sous-corticales telles que le cervelet, les ganglions de la base ou l'hypothalamus jouent aussi un rôle fondamental de concert avec les régions corticales. Depuis plusieurs années l'effort de recherche vise à caractériser la spécialisation de réseaux fonctionnels et leur dynamique comme base de la cognition sociale. De façon intéressante, on observe une forte similitude entre les réseaux d'activation pour la cognition sociale et des réseaux identifiés au repos, c'est à dire des régions montrant une activité synchronisée entre elles en dehors de toute tâche ou stimulation imposée de façon exogène. Notamment il existe de fortes similitudes entre les régions du cerveau social impliquées dans l'attribution d'états mentaux et les régions du « réseau par défaut », que l'on identifie aussi par contraste entre repos et tâche active. Ceci appuie les théories qui voient dans le fonctionnement de base du cerveau un mode introspectif, tourné vers le soi, dont le fonctionnement est forgé par les interactions sociales et utilisé en retour pour faire sens du monde social. De même on note une similitude entre les régions fronto-pariétales du cerveau social et les réseaux associés aux processus attentionnels. Enfin et c'est l'objet du reste de cet article, il existe un recouvrement avec les circuits cérébraux impliqués dans le traitement des émotions.

Importance des émotions dans les interactions sociales

Le lien entre cognition sociale et émotion se décline à différents niveaux. Tout d'abord les expressions émotionnelles, véhiculées par les visages, les postures et mouvements corporels, les gestes, l'intonation de la voix, sont des signaux sociaux perçus chez autrui, au même titre que l'identité ou l'intention. Elles jouent un rôle clef dans la communication et les interactions sociales, comme l'a décrit Darwin. Non seulement nous sommes experts à les reconnaître chez autrui, mais aussi nous imitons automatiquement leur manifestation, de façon ouverte ou sous-liminaire, ce qui sous-tend l'empathie émotionnelle. Deuxièmement, les émotions agissent comme moteur pour motiver la cognition sociale : notre état émotionnel conditionne notre recherche ou non d'information et d'interaction sociale. Troisièmement, nos émotions comme celles des autres colorent tous les aspects de la cognition sociale, comme elles colorent l'ensemble de nos activités cognitives. En retour les interactions sociales peuvent évoquer des réactions émotionnelles. Enfin il existe une classe spéciale d'émotions, qualifiées d'émotions sociales qui se situent entièrement à l'intersection entre domaine social et affectif. Elles sont induites spécifiquement par le contexte social. Il s'agit par exemple de la jalousie, la culpabilité, la honte ou encore la compassion. Ces relations bidirectionnelles soulignent le chevauchement des deux systèmes.

Des réseaux qui se chevauchent : où le cerveau social rencontre l'émotion

L'activité des régions traitant les stimuli ou les contextes sociaux est augmentée lorsque ces stimuli ont une connotation émotionnelle. Par exemple nous avons montré que les régions spécialisées dans la perception des visages, des gestes ou des mouvements étaient plus importantes lorsque ces stimuli exprimaient une émotion (5, 6). Ceci était aussi observé chez des enfants montrant que cette interaction entre cerveau social et émotion est présente tôt.

Par ailleurs, plusieurs régions du cerveau social font aussi partie du réseau neuronal qui sous-tend la perception, la reconnaissance et la régulation des émotions. Il s'agit principalement de l'amygdale, du cortex préfrontal ventro-médian, du cortex cingulaire et de l'insula. Ces régions jouent un rôle dans le décryptage des états mentaux et affectifs d'autrui, alors qu'elles sont aussi impliquées dans la régulation de nos propres réponses émotionnelles.

En résumé, le cerveau social et le réseau neuronal des émotions interagissent de manière complexe pour faciliter les interactions sociales.

Implications et directions de recherche

Les neurosciences sociales comme les neurosciences affectives en tant que champs interdisciplinaires et multi-approches ont des impacts sur de nombreux domaines. L'aspect distribué et imbriqué des réseaux cérébraux qui sous-tendent la cognition sociale et les émotions, rend ces processus vulnérables ; et de fait la plupart des conditions psychiatriques et neurologiques sont associées à des symptômes au niveau du fonctionnement social et affectif (7). D'un autre côté ceci laisse aussi la possibilité de compensation et de remédiation sur la base des composantes intactes des réseaux. Mieux comprendre l'organisation du cerveau social et ses liens avec les émotions est crucial pour avancer dans ce sens. Le point de vue neuroscientifique invite à considérer la cognition sociale en termes de processus intégrés qui transcendent les tâches spécifiques. Ceci est en accord avec la démarche de recherche par domaines en psychologie et psychiatrie qui visent à associer des construits reliés à différents domaines, incluant les affects positifs, négatifs et les habilités sociales, associés à des circuits neuronaux dont on peut étudier la variabilité de fonctionnement, du normal à l'anormal (8). Le lien entre cerveau social et émotion nourrit par ailleurs des théories en sciences sociales, comme mis en avant par exemple dans les travaux de G. Marcus sur le rôle déterminant des émotions dans les choix politiques (9).

Malgré les avancées, notre connaissance du cerveau social reste à compléter. En particulier, une large part des études se concentrent sur les visages comme stimulus social ; les gestes, les postures, la voix, le toucher et les

odeurs sont comparativement moins représentés. Ceci induit une image potentiellement biaisée des réseaux fonctionnels du cerveau social et de leur recouvrement avec le réseau des émotions. Une autre voie de recherche qui reste encore à préciser pour éclairer ces interactions est le couplage entre les réseaux cérébraux que nous avons esquissés et les systèmes de neurotransmetteurs impliqués dans la cognition sociale et affective, notamment les catécholamines, la sérotonine et l'ocytocine et donc les noyaux sous-corticaux qui les gouvernent (rev dans 9).

Marie-helene.grosbras@univ-amu.fr

Références

- (1) Dunbar, R. I. (1998). *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews: Issues, News, and Reviews*, 6(5), 178-190.
- (2) Cacioppo, J.T., & Berntson, G.G. (1992). *American Psychology* 47, 1019–1028.
- (3) Decety, J., & Cacioppo, J.T. (2011). *Handbook of Social Neuroscience*. New York: Oxford University Press
- (4) Panksepp, J., 1991. *Affective neuroscience: a conceptual framework for the neurological study of emotions*, *International Reviews of Emotion Research*. Wiley, Chichester pp. 59-99.
- (5) Grosbras, M. H., & Paus, T. (2006). *Cerebral cortex*, 16(8), 1087-1096.
- (6) Ross, P., et al. (2019). *Developmental Cognitive Neuroscience*, 38, 100660.
- (7) Kennedy, D. P., & Adolphs, R. (2012). *Trends in cognitive sciences*, 16(11), 559-572.
- (8) Insel, T. R. (2014). *American journal of psychiatry*, 171(4), 395-397.
- (9) Marcus, G. E. (2010). *Sentimental citizen: Emotion in democratic politics*. Penn State Press.
- (10) Porcelli, S., et al. (2019). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 97, 10-33.

Le cerveau adolescent « à risque »: Nouvelles recherches et leurs implications.

JEAN-LUC MARTINOT*, MARIE-LAURE PAILLÈRE, ALICE V CHAVANNE, ERIC ARTIGES

INSERM U1299 « Trajectoires développementales et psychiatrie : mesures et modélisations » ; Centre Borelli -UMR 9010- DER mathématiques, École Normale Supérieure Paris-Saclay, Gif sur Yvette. (auteur correspondant)*

Introduction : quelques verrous scientifiques

Le développement du cerveau pendant l'adolescence a été considéré comme un facteur de vulnérabilité aux troubles émotionnels. Mais les mécanismes neuroscientifiques qui sous-tendent cette association demeurent insuffisamment décrits pour au moins quatre raisons. D'abord, l'association entre les troubles de la régulation émotionnelle et la structure ou le fonctionnement du cerveau adolescent a souvent été étudiée sans tenir compte des modèles de développement du cerveau, selon le sexe et l'âge. Deuxièmement, l'accent mis sur des régions cérébrales d'intérêt pour reproduire les résultats antérieurs a conduit à une focalisation sur le système limbique et ses régions régulatrices. Cependant, cette focalisation sur les effets localisés néglige les différences interindividuelles de l'organisation structurelle ou fonctionnelle du cerveau. Troisièmement, la variabilité des résultats rapportés dans la littérature, même lorsqu'il s'agit de tester les associations entre le même trouble affectif et la même mesure cérébrale, a empêché d'établir des mécanismes neurobiologiques robustes. L'une des raisons de cette variabilité tient à la prédominance des études conçues pour tester les différences en termes de moyennes de groupe, groupes souvent composés d'un faible nombre d'individus. Enfin, la rareté des études longitudinales prenant en compte le développement cérébral dans le temps a empêché de découvrir des signes neurobiologiques précurseurs de troubles émotionnels, et de déterminer si ces marqueurs de vulnérabilité sont stables.

Cet article souligne des recherches abordant ces limites dans le contexte de symptômes psychiatriques sub-syndromiques, potentiellement accessibles à des interventions préventives.

Paradoxalement, les différences de développement cérébral entre les sexes demeurent du domaine de la recherche.

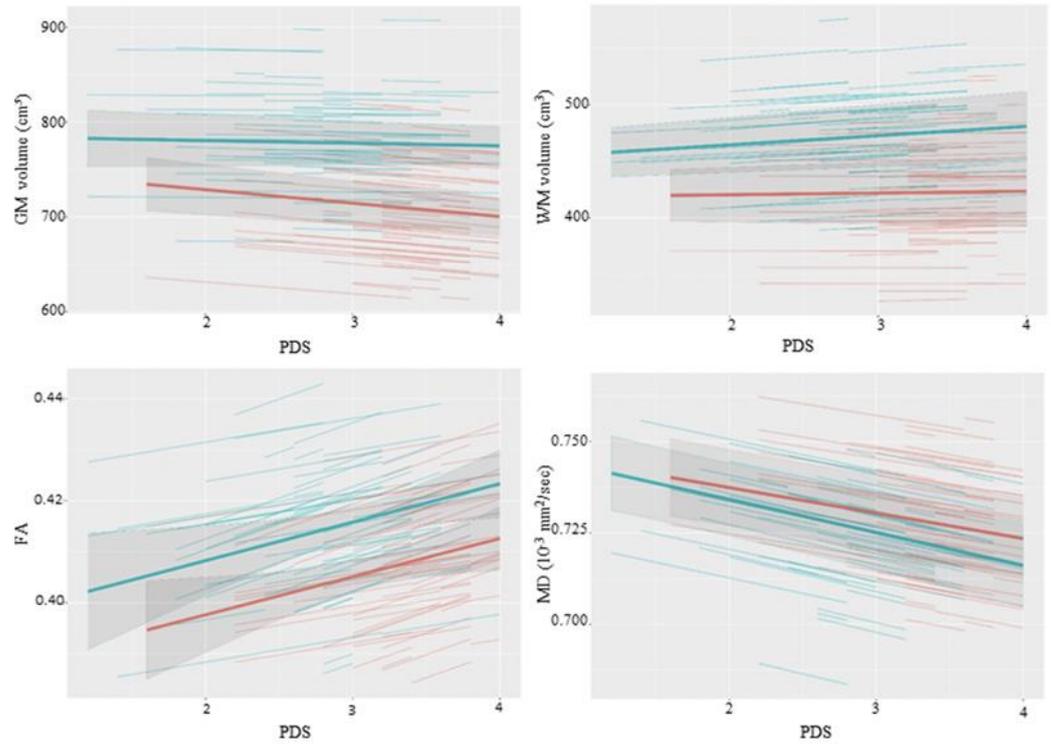
L'adolescence se caractérise par des changements pubertaires et le passage du cerveau immature de l'enfant au cerveau mature de l'adulte. Des différences sexuelles apparaissent tant au niveau du corps, des comportements, des interactions sociales, des fonctions cognitives, que du cerveau. Les changements pubertaires peuvent entraîner une vulnérabilité psychologique, comme par exemple une image corporelle médiocre, favorisant les troubles émotionnels. L'émotivité négative chez les jeunes adolescents prédit des difficultés d'adaptation au début de l'âge adulte. À l'inverse, les traits de personnalité positifs chez les enfants tels que la sociabilité, l'optimisme, l'empathie, la confiance en soi, sont de bons prédicteurs d'une réussite scolaire et de bons rapports sociaux (1). Cependant, l'effet du sexe sur la régulation émotionnelle positive dans ses rapports avec le développement cérébral demeure une voie de recherche chez les adolescents.

Les interactions entre les effets du sexe, les changements de volumes cérébraux, et les traits émotionnels positifs ont été récemment caractérisés entre 14 et 16 ans chez les adolescents de la population générale dans la cohorte européenne IMAGEN¹ (2). Dans cette cohorte

¹ (<https://imagen-project.org>). Le projet a été mis en œuvre à partir de 2008 grâce au soutien de la Communauté Européenne. Le consortium international IMAGEN nous associe aujourd'hui encore avec des

laboratoires de tout premier plan en Europe, au Canada et aux USA, pour la détermination des risques psychologiques, cérébraux, et génétiques de troubles du comportement à l'adolescence

Figure 1 : Effet longitudinal de la puberté (PDS = stades de Tanner) sur les volumes globaux de matière grise et de substance blanche, et sur les indices globaux d'anisotropie et de la diffusivité des faisceaux de substance blanche. Les filles sont en rouge et les garçons en bleu ; les lignes fines représentent les scores individuels ; les lignes épaisses représentent les estimations du modèle linéaire à effets mixtes. L'interaction sexe-PDS n'est significative ($p=0,05$) que pour les volumes de matière grise et de substance blanche; PDS : Puberty Developmental Scale ; GM : Matière grise ; WM : Matière blanche ; FA : Anisotropie fractionnelle ; MD: Diffusivité moyenne. D'après (2)



d'adolescents européens, la maturation du cerveau des garçons était plus tardive que celle des filles selon leurs IRMs. Nous avons estimé des trajectoires de maturation en fonction du dimorphisme sexuel (Figures 1 et 2). Ces trajectoires différentielles analysées en collaboration avec l'équipe INRIA Asclepios de Sophia-Antipolis ont permis d'estimer une avance de maturation de 5-6 mois chez les filles dans le cortex préfrontal, soit *plus d'une moitié d'année scolaire*. Les changements limbiques – c'est-à-dire les changements de volume du complexe amygdalo-hippocampique entre 14 et 16 ans – jouaient un rôle dans

l'augmentation des traits de personnalité positive chez les garçons et leur diminution chez les filles. Autrement dit, entre 14 et 16 ans, l'estime des garçons en eux-mêmes s'accroissait alors que celle des filles diminuait ; et la maturation du système limbique contribuait partiellement à ce changement. Ainsi, les jeunes filles apparaissent plus sensibles aux troubles émotionnels en raison de moindres traits de personnalité positifs et d'une maturation plus rapide et précoce des régions limbiques au cours de l'adolescence. Il s'agit d'un effet modulateur (et non causal) des mesures du volume du complexe

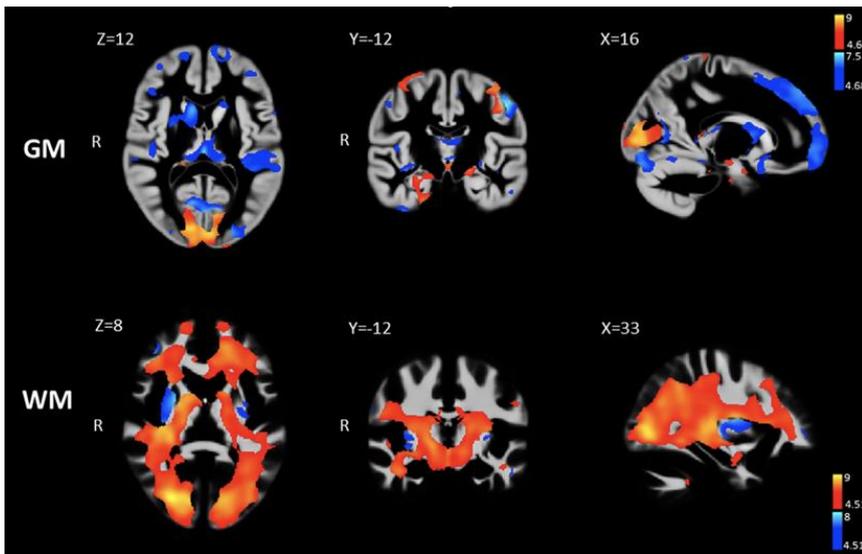


Figure 2 : Différences physiologiques du développement cérébral entre filles et garçons. Changements de volumes analysés voxel par voxel entre 14 et 16 ans. Interaction entre puberté, matière grise (GM en haut) et substance blanche (WM en bas). Coupes axiales, coronales, et sagittales (de gauche à droite) montrant les changements régionaux sur un « template » de la matière grise à l'adolescence. Les diminutions plus marquées chez les filles que chez les garçons sont en bleu ; et les augmentations plus marquées chez les garçons que chez les filles sont en rouge-jaune. Les échelles de couleur représentent les valeurs t ($p < 0,05$ corrigé par la méthode FWE). R : droite. D'après (2).

(<https://fr.imagen-europe.com>). Au décours du financement européen pour l'évaluation initiale nous avons obtenu des aides de plusieurs Fondations (Fondation de France, Fondation pour la Recherche Médicale, Fédération pour la Recherche sur le Cerveau), de la MILDECA et de l'Agence Nationale de la Recherche ; ainsi, les adolescents devenus jeunes adultes ont été évalués pour la 5ème fois

en 2023. Près de 2000 participants ont été évalués et suivis de 14 ans à 28 ans. Les parents des adolescents ont également été évalués. Nous accédons aux données du consortium pour contribuer à leur contrôle de qualité, et les analyser.

amygdalo-hippocampique : l'amoinissement des traits émotionnels positifs pourrait relever d'interactions entre le développement de régions limbiques et des aspects sociaux (par ex : (non)reconnaissance par les pairs, biais liés au genre, etc), et pas nécessairement de facteurs biologiques propres du sujet. Néanmoins, ce résultat est compatible avec l'incidence plus forte des troubles affectifs chez les jeunes filles, classique dans les études épidémiologiques. Cette caractéristique développementale d'une partie du système limbique pourrait aussi contribuer à une vulnérabilité aux troubles affectifs au début de l'âge adulte.

Les précurseurs des troubles affectifs à l'adolescence.

La prévention des troubles de la régulation émotionnelle à l'adolescence implique de mieux caractériser les sujets à risque. C'est pourquoi nous avons étudié longitudinalement les difficultés de régulation émotionnelle à l'adolescence, qui font souvent craindre le début d'un trouble de l'humeur conduisant à un diagnostic psychiatrique durant la vie adulte. Chez les adolescents sans diagnostic de trouble psychiatrique à 14 ans, nous avons observé qu'une hypoactivation du striatum ventral précédait un état sub-dépressif ou une dépression majeure à l'âge de 16 ans (3). Les adolescents de 14 ans sub-bipolaires (c'est-à-dire ayant des signes d'instabilité émotionnelle comme une humeur trop expansive ou irritable, associée à une logorrhée, et à une réduction du sommeil), dénotant un risque élevé de développer ultérieurement un trouble bipolaire ou un trouble anxieux, avaient un retard de maturation de la substance blanche mesurée par l'imagerie de diffusion (DTI) (4 figure 3).

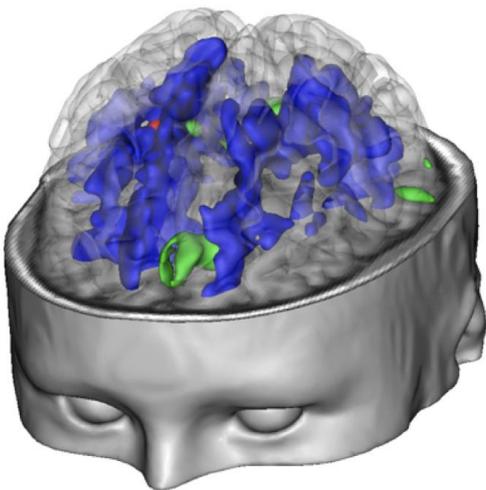


Figure 3 : Symptômes sub-bipolaires et structure du cerveau à 14 ans. En bleu : diminution de l'anisotropie du signal de substance blanche chez les adolescents sub-bipolaires vs contrôles ; en vert : diminution du signal de matière grise ; d'après (4).

La transition vers un épisode dépressif majeur.

Les adolescents de 14 ans sub-déprimés (c'est-à-dire n'ayant que quelques symptômes dépressifs isolés, des scores élevés du sentiment de détresse, de sensibilité à l'anxiété, d'impulsivité, et d'antécédents d'événements de vie négatifs, selon leurs questionnaires de personnalité) avaient déjà des volumes de matière grise diminués dans les cortex cingulaire antérieur et préfrontal ventro-médian, ainsi que dans le striatum (5, figure 4). Le cortex cingulaire est intéressant ici, car son association avec la dépression majeure est déjà décrite chez l'adulte et il est impliqué dans la réponse au traitement des troubles affectifs.

L'intégrité des faisceaux de substance blanche (mesurée par DTI) servant ces régions était altérée chez ces adolescents de 14 ans sub-dépressifs (6). Ces modifications médiaient un risque important d'aggravation vers une dépression majeure 2 ans plus tard (Figure 4).

Ces résultats ont fait l'objet d'un éditorial (J American Academy of Child and Adolescent Psychiatry en 2015) soulignant la perspective de prédicteurs de l'évolution chez l'adolescent. Afin de classifier les images du cerveau des adolescents de 14 ans, nous avons appliqué une méthode d'apprentissage-machine supervisée (machine-learning) : la prédiction individuelle de la transition vers un état dépressif majeur dans les années suivantes impliquait les mesures en DTI des faisceaux de matière blanche servant le cingulum antérieur (6) ; figure 4)

L'anxiété future des adolescents : prédicteurs individuels de troubles anxieux.

L'angoisse est une caractéristique commune à tous les troubles anxieux, troubles psychiatriques les plus répandus à l'adolescence. Certains, comme le trouble panique ou l'anxiété généralisée, ont tendance à apparaître un peu plus tard dans la vie, ou à se consolider au début de l'âge adulte. Par conséquent, la détection des individus à risque élevé de développer une anxiété clinique est cruciale. Les 2000 adolescents et adolescentes européens âgés de 14 ans au moment de leur inclusion dans la cohorte IMAGEN ont rempli des questionnaires en ligne renseignant sur leur état de santé psychologique à 14, 18 et 23 ans. Le suivi dans le temps a permis de mesurer l'évolution du diagnostic d'anxiété.

Une étude d'apprentissage statistique poussée s'appuyant sur un algorithme d'intelligence artificielle nous a permis de déterminer à l'échelle des individus (7), si certaines des réponses formulées à 14 ans avaient une incidence sur le diagnostic de troubles anxieux à l'âge adulte (18-23 ans). Trois grands prédicteurs, ou signes avant-coureurs, dont la présence à l'adolescence augmente le risque individuel de troubles anxieux à l'âge

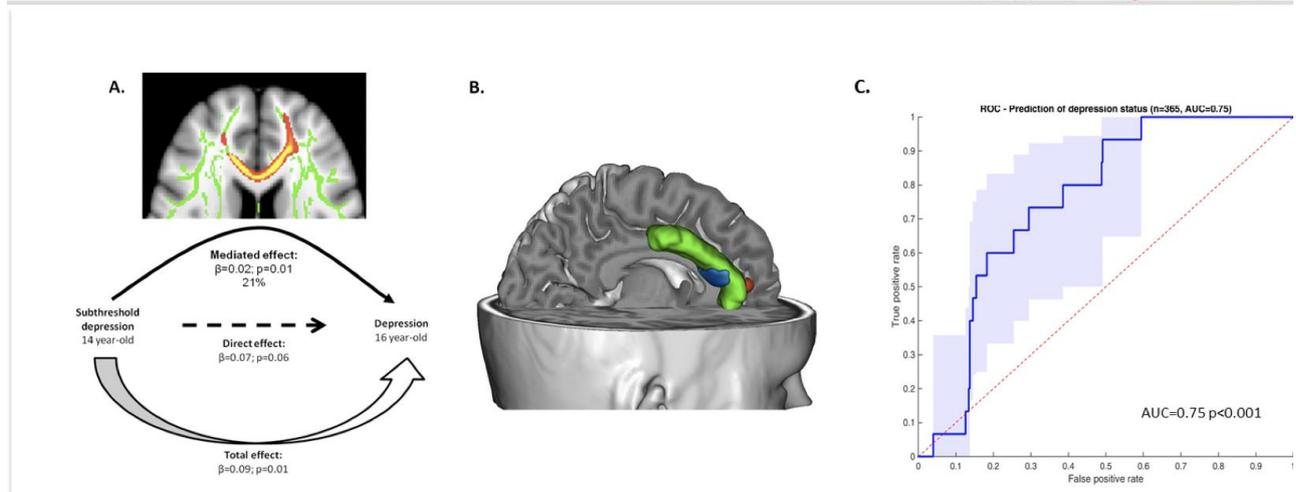
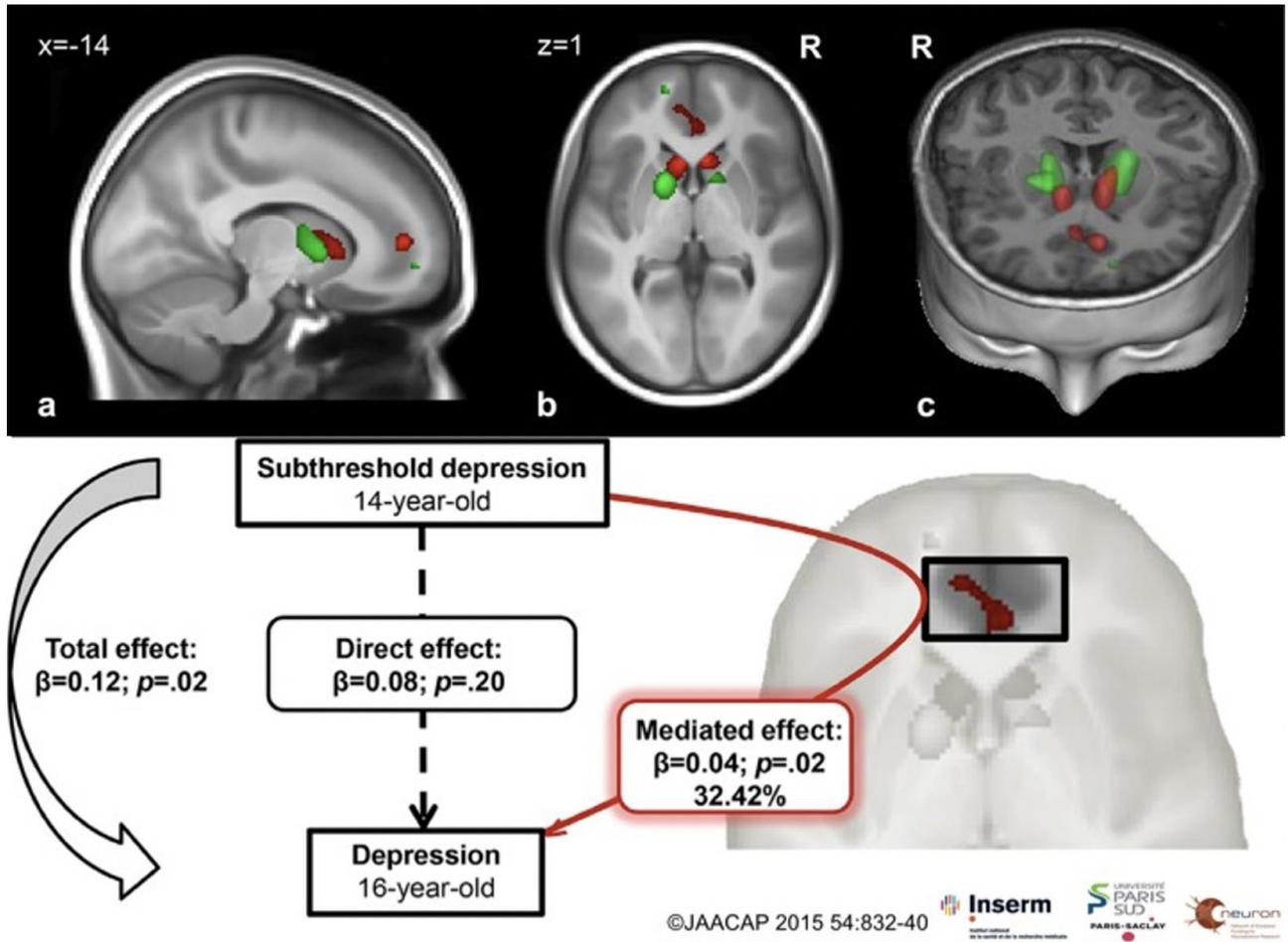


Figure 4: Transition vers un épisode dépressif majeur dans la cohorte IMAGEN.

En haut : Volumétrie régionale. Régions ayant un volume de matière grise (rouge) et un volume de matière blanche (vert) plus faibles chez 119 adolescents sub-dépressifs par rapport à 461 témoins de la base de données IMAGEN. Comparaison voxel à voxels à $p < 0,05$ (FWE corrigé pour l'ensemble du cerveau). Les résultats sont superposés à une IRM pondérée en T1 d'un modèle de cerveau adolescent. **a** : coupe sagittale; **b** : coupe transversale; **c** : représentation tridimensionnelle; R : droite. D'après (5).

Au centre : Analyse de médiation causale. Médiation du volume de matière grise du cortex préfrontal médian sur la relation entre la sub-dépression à l'âge de 14 ans et un épisode dépressif majeur à l'âge de 16 ans chez les filles. D'après (5).

En bas : Microstructure de la substance blanche, imagerie du tenseur de diffusion. **A**. Régions présentant une anisotropie fractionnelle plus faible chez 96 adolescents sub-déprimés par rapport à 336 témoins. Médiation des valeurs de l'anisotropie fractionnelle dans les faisceaux s'étendant du corps calleux au cortex cingulaire antérieur sur la relation entre la sub-dépression à l'âge de 14 ans et la dépression à 16 ans ; analyse de médiation causale. **B**. Représentation tridimensionnelle (<http://brainvisa.info>) des résultats de la médiation projetés sur une IRM pondérée en T1 d'un cerveau d'adolescent de la base de données IMAGEN ; vert : cortex cingulaire antérieur, bleu : tractographie de diffusion probabiliste de la matière blanche allant du corps calleux au cortex cingulaire antérieur, rouge : matière grise du cortex préfrontal médian, dont l'hypo-volumétrie médiait la relation entre la sub-dépression à l'âge de 14 ans et la dépression à 16 ans. D'après (5). **C**. Courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) illustrant la prédiction individuelle du diagnostic de dépression à l'âge de 16 ans à partir des valeurs d'anisotropie fractionnelle dans les faisceaux s'étendant du corps calleux au cortex cingulaire antérieur à l'âge de 14 ans. Échantillon de l'étude $n=365$ adolescents ; AUC : l'aire sous la courbe peut varier entre 0 et 1 ; un classificateur non informatif donnerait 0,5. D'après (6).

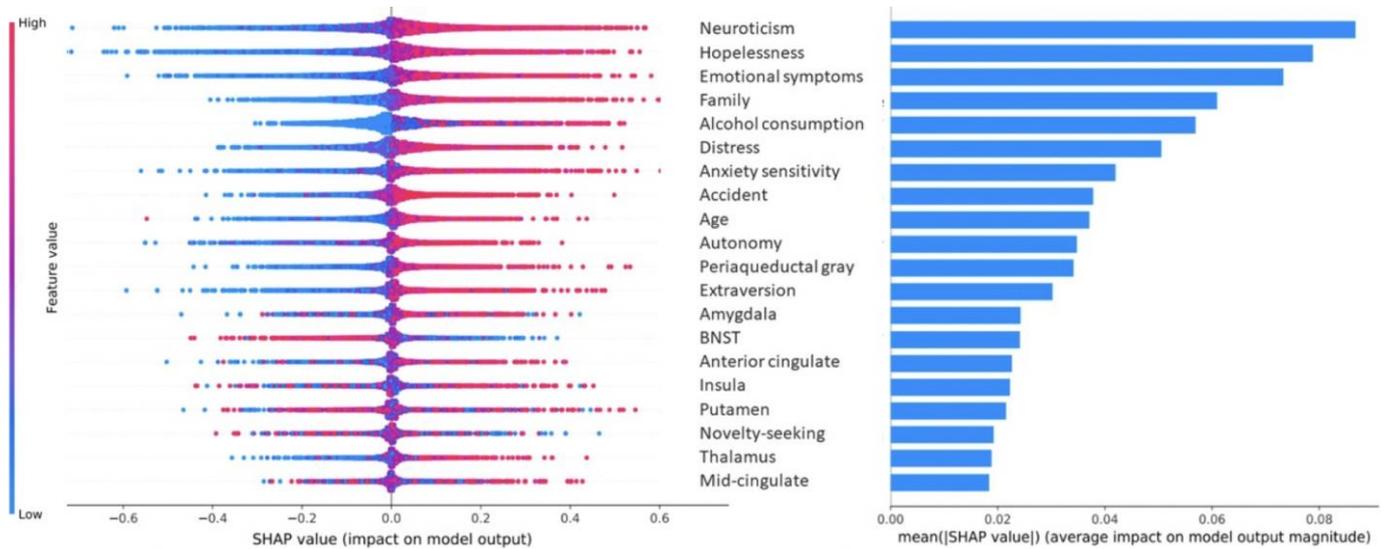


Figure 5 : Caractéristiques à 14 ans hiérarchisées par intelligence artificielle pour la prédiction individuelle d'un diagnostic de trouble anxieux futur vers 18 - 23 ans (N=156) par rapport aux contrôles sains (N=424). A droite : les 20 caractéristiques contribuant le plus à la prédiction individuelle de futurs troubles anxieux sont représentées. A gauche : chaque point représente un individu dans une itération donnée. Les valeurs de Shapley positives indiquent la contribution d'une caractéristique en faveur de la prédiction de l'anxiété future, les valeurs négatives sont en faveur de la prédiction de la classe « contrôle sain ». L'échelle de couleur à gauche représente la distribution des valeurs de chaque caractéristique. Par exemple les valeurs hautes (couleur rose) de neuroticisme contribuent à la prédiction de l'anxiété future (valeurs de Shapley positives sur l'axe des abscisses). BNST : noyau du lit de la stria terminalis (d'après 7)

adulte (Figure 5) ont été mis en évidence. Ce sont le neuroticisme (tendance à ressentir des émotions négatives), le désespoir, et des symptômes émotionnels. En outre, la prédiction d'un diagnostic de Trouble Anxieux Généralisé, reposait également sur les caractéristiques régionales de la substance grise. Ce diagnostic est associé à un risque accru de dépression majeure.

Influences environnementales et transition dépressive à l'adolescence.

En complément de prédicteurs, nous avons étudié deux influences environnementales sur la (dé)régulation émotionnelle des adolescents : les habitudes de sommeil, et les maltraitances.

Décalage des habitudes de sommeil des adolescents et médiation des problèmes anxio-dépressifs.

Les liens entre les changements des habitudes de sommeil à l'adolescence, le développement de la substance grise et de la substance blanche du cerveau, et les symptômes dits « internalisés » (liés à des sentiments de tristesse, une faible estime de soi, une inhibition, et des peurs) -prémises des troubles anxieux ou dépressifs- sont mal connus à l'adolescence. Nous avons montré que le décalage des *habitudes de sommeil* entre les week-ends et la semaine était associé aux diminutions du volume des régions préfrontale médiane et cingulaire antérieure (8), et à la dégradation des performances scolaires dans la cohorte d'adolescents

français de 14 ans. Ces diminutions volumétriques étaient encore détectées chez les mêmes adolescents à 16 ans.

Nous avons ensuite mesuré les habitudes de sommeil et les *problèmes d'intériorisation* (p.ex : tristesse, anxiété) à un intervalle de 5 années, par des questionnaires d'auto-évaluation chez des adolescents franciliens suivis de 14 à 19 ans (N=111). La *micro-structure* de la *substance blanche* a été mesurée par imagerie du tenseur de diffusion (DTI). Entre 14 et 19 ans, les augmentations du *temps passé au lit* les week-ends, et les augmentations du *changement de temps au lit entre la semaine et les week-ends*, étaient associées à des changements de micro-structure dans plusieurs faisceaux de substance blanche. La relation entre l'augmentation du temps au lit le week-end et la diminution des problèmes d'intériorisation était médiée par le changement de microstructure du faisceau longitudinal supérieur ; ce faisceau relie des cortex associatifs qui se développent au cours de l'adolescence (9). Les adolescents « insomniaques » ont un *tempérament nocturne dont le chronotype peut être mesuré par des questionnaires* (chronotype : insomnie vespérale). Leur chronotype était corrélé avec le changement de matière grise dans le cortex préfrontal médian; l'apparition de symptômes dépressifs était reliée à cette modification chez les porteurs d'allèles val/val sur le gène de la COMT (Catéchol O-Méthyl Transférase). Des études précédentes ont montré que les porteurs COMT Val/Val avaient une diminution du signal dopaminergique. Le tempérament nocturne dénoterait un schéma

développemental de vulnérabilité à la dépression chez ces adolescents (10).

En somme, un sommeil insuffisant et/ou décalé chez adolescents péri-pubertaires peut avoir des effets néfastes à long terme sur le développement cérébral et sur l'apparition de symptômes préfigurant les troubles anxieux ou dépressifs. Toutefois, chez les grands adolescents, une durée de sommeil plus longue le week-end pourrait être une réaction naturelle ayant un effet protecteur contre ce phénomène (Figure 6).

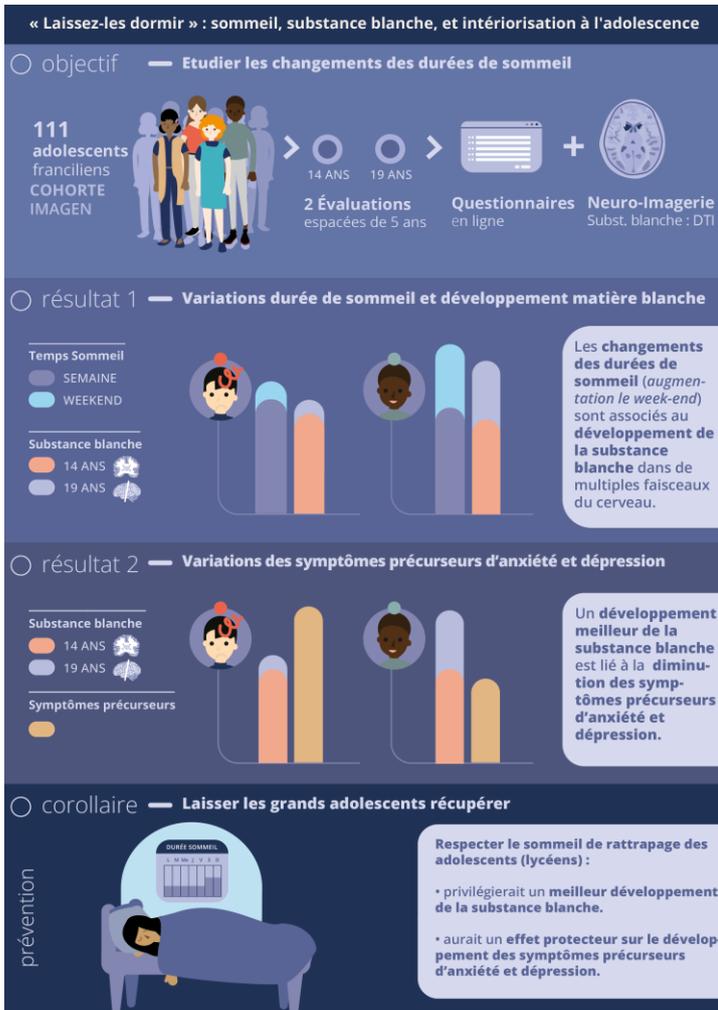


Figure 6 : Exemple d'illustration des résultats sur le sommeil des adolescents (9) pour un communiqué de presse destiné aux médias et au grand public. Copyright : JL Martinot, & centre Borelli, ENS Paris-Saclay.

Les cicatrices cérébrales des maltraitances

Les maltraitances sont de puissants facteurs de risque de troubles psychiatriques. Les effets à long terme de ces « adversités » sur sa structure, et l'hétérogénéité individuelle de leur lien avec le comportement, ne sont pas élucidés. Nos partenaires du consortium IMAGEN ont appliqué une approche d'apprentissage machine à trois cohortes de jeunes adultes pour chercher la stabilité des altérations cérébrales relatives aux adversités (11). D'abord, des modèles de développement de la structure du cerveau basés sur le type d'adversité ont été estimés

dans une cohorte longitudinale de participants ayant été stressés ou maltraités dans leur période périnatale ou leur petite enfance (n = 169). L'effet des scores de maltraitance précoces sur l'expansion ou la contraction volumétrique des régions cérébrales lors de la normalisation des images IRM (i.e. recalage sur un cerveau moyenné) a été évaluée chez des jeunes de 25 ans. Des changements ont été détectés selon le type d'adversité: les modifications cérébrales limbiques étaient différentes selon que les stressseurs étaient péri-nataux ou plus tardifs (c'est-à-dire psycho-sociaux et familiaux). Puis, cette « signature » cérébrale d'exposition à l'adversité a été retrouvée à l'âge de 33 ans (n = 114), et aussi dans un échantillon indépendant à 22 ans (IMAGEN, n = 115).

Enfin, au niveau individuel, des réductions de volume plus importantes par rapport au modèle normatif estimé d'après 19759 individus étaient prédictives d'une anxiété future. Ainsi, l'étude révèle une « trace » cérébrale de l'adversité infantile qui persiste à l'âge adulte, stable une période de 8 ans. Elle souligne l'importance de prédictions au niveau individuel plutôt qu'au niveau du groupe pour expliquer la psychopathologie émergente.

Conclusion : implications pour la prévention en santé publique

La physiologie et les stades du développement cérébral pourraient être mieux pris en compte en Santé Publique.

Les facteurs de vulnérabilité émotionnelle sont par nature corrélés; par ex. un individu qui grandit dans un environnement défavorable est plus susceptible de rencontrer maltraitances et événements stressants au cours de sa vie, qui auront des interactions avec le développement cérébral. Les maltraitances et stress vont avoir des conséquences sur le développement cérébral ; et les phases du développement cérébral modèleraient la sensibilité aux maltraitances et aux stress. Par conséquent, en particulier à l'âge adulte, les études évaluant l'effet d'un seul facteur de vulnérabilité émotionnelle sont difficiles à interpréter, car toute différence cérébrale peut refléter des stressseurs multiples ayant des effets neuraux potentiellement distincts.

Ces recherches sur la régulation émotionnelle du cerveau adolescent ont été mises en exergue par l'Agence Nationale de la Recherche en 2018, et nous avons communiqué nos résultats au ministère de la santé. Ces informations ont contribué à abaisser l'âge de protection à l'adolescence dans une loi adoptée par le parlement français

(<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037284450>), la loi de protection contre les violences sexuelles,

avec des conséquences en Santé Publique (<https://www.haut-conseil-egalite.gouv.fr/violences-faites-aux-femmes/actualites/article/l-importance-d-un-seuil-d-age-dans-le-code-penal-pour-mieux-protger-les>).

Nos résultats sur les prédictors de troubles anxieux ont été signalés par le Haut Conseil pour la Santé Publique dans sa Stratégie Nationale de Santé pour 2023-2033 (Rapport mars 2023) pour illustrer le potentiel de l'intelligence artificielle pour « accompagner les professionnels de santé et les individus dans d'autres secteurs que le Soins ».

Un corollaire logique des études sur les habitudes de sommeil serait de favoriser des rythmes de sommeil réguliers chez les jeunes adolescents au collège. Toutefois, chez les grands adolescents au lycée et chez les jeunes adultes, il importe de respecter le sommeil de rattrapage. Cette information sur les habitudes de sommeil à l'adolescence a été largement relayée dans des médias français et européens, à des fins de prévention et de psycho-éducation (Figure 6).

Nos études sur les symptômes précliniques, sur la transition vers les troubles anxieux ou dépressifs, ont démontré des particularités cérébrales *précédant* la constitution de troubles psychiatriques caractérisés: elles contribuent à rationaliser les perspectives de prévention ciblée chez des adolescents à risque. Ces particularités mettent en jeu les systèmes de régulation des émotions pendant le développement cérébral adolescent. Elles ont des correspondances avec des questionnaires dont les items suggèrent des indicateurs de vulnérabilité précoces de troubles psychiatriques. Ainsi, de nouveaux indicateurs précoces dérivés de questionnaires faciles à administrer, explorant les émotions, des symptômes et des traits affectifs, le sommeil, des adversités et stress précoces, la puberté, seraient utiles pour détecter des signes avant-coureurs, et améliorer les programmes de prévention.

Dans cette perspective, nous avons coordonné un consortium international, comportant l'étude d'une intervention chez des adolescents à haut-risque en Roumanie (projet JTC2018 Era-Net NEURON ADO Re).

Des enfants avaient été placés en institution ou dans des familles d'accueil pendant leur première enfance à la suite de maltraitances. Devenus adolescents, ils ont été évalués avec des questionnaires évoqués plus haut, pour dépister des problèmes « internalisés ». Ceux qui avaient des scores élevés ont été inclus dans un programme de prévention ciblée, avec des résultats préliminaires encourageants (rapport ERANET Neuron 2023, article en préparation).

En définitive, les études sur le développement du cerveau adolescent ont déjà des implications pour la Santé Publique. De nouveaux prédictors de (dé)régulation émotionnelle à l'adolescence ont récemment été individualisés. Une prédiction fine du *type* de trouble affectif implique des informations demeurant du domaine de la recherche physiopathologique, qui bénéficiera des modèles et méthodes neuroscientifiques. Ces informations seront cruciales pour développer des programmes de prévention innovants pour les adolescents les plus vulnérables.

jean-luc.martinot@inserm.fr

jean-luc.martinot@ens-paris-saclay.fr

ml.paillere@aphp.fr

alice.v.chavanne@gmail.com

eric.artiges@inserm.fr

Références

- (1) Shiner RL, et al. (2002). *Pers Soc Psychol* 83(5):1165-77.
- (2) Frere PB, et al. (2020). *Neuroimage* 15;210:116441.
- (3) Stringaris A, et al. (2015). *Am J Psychiatry*. 172(12):1215-23.
- (4) Paillère-Martinot ML, et al. (2014). *Mol Psychiatry*. 19(4):462-70.
- (5) Vulser H, et al. (2015). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 54(10):832-40.
- (6) Vulser H, et al. (2018). *Am J Psychiatry*. 175(12):1255-1264
- (7) Chavanne A, et al. (2023). *Molecular Psychiatry* 28(2):639-646.
- (8) Urrila AS, et al. (2017). *Sci Rep*. 9;7:41678.
- (9) Guldner S, et al. (2023). *Dev Cogn Neurosci*. 59:101193.
- (10) Vulser H, et al. (2023). *J Am Acad Child* 62(1):48-58.
- (11) Holz NE, et al. (2023). *Nat Neurosci* 26(9):1603-1612

Les émotions dans le trouble du spectre de l'autisme

NADIA AGUILLON-HERNANDEZ

Imagerie et Cerveau, U1253 Inserm-Université de Tours

Le Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) est un trouble neurodéveloppemental se caractérisant par des intérêts restreints, des comportements stéréotypés et des atypies sensorielles associées à des atteintes précoces de la communication et des interactions sociales. Les atypies sociales constituent une caractéristique centrale du TSA et sont généralement associées aux difficultés de reconnaissance des états mentaux chez autrui et en particulier les signaux sociaux. Ces difficultés seraient liées à des anomalies touchant des régions cérébrales impliquées dans la cognition sociale, telle que l'amygdale (1). Selon la théorie amygdalienne, les personnes avec un TSA présenteraient une diminution de l'activation de l'amygdale lors d'une tâche d'attribution d'états mentaux (c'est-à-dire reconnaître l'émotion ressenti par une personne uniquement à partir d'une photo de ses yeux) (1).

Réactivité émotionnelle dans le TSA

Une réactivité physiologique émotionnelle atypique dans le TSA

En lien avec le système nerveux autonome, l'amygdale module la réactivité physiologique émotionnelle qui peut être mesurée en évaluant l'activité cardiaque, électrodermale ou pupillaire. La plupart des études menées dans le TSA rapportent une réactivité physiologique (cardiaque et électrodermale) préservée en réponse à des stimulations émotionnelles. L'activité cardiaque et électrodermale sont comparables entre les participants TSA et les participants au développement typique en réponse à diverses stimulations émotionnelles (2). Cependant quelques études utilisant des visages émotionnels dynamiques ont montré que la réponse électrodermale et pupillaire des participants avec TSA étaient diminuées comparées à celles des participants

neurotypiques (c'est-à-dire ne présentant pas de trouble du neurodéveloppement) (2, 3). Ces différences de résultats seraient en partie liées à des approches méthodologiques différentes mais également à l'hétérogénéité entre les personnes avec un TSA rendant difficile la généralisation de ces résultats.

Une contagion émotionnelle atypique dans le TSA

Ainsi la réactivité émotionnelle physiologique serait préservée ou diminuée dans le TSA (2,3). Ce constat est cohérent par les études portant sur le phénomène de contagion émotionnelle. Chaque membre d'un groupe social est hautement sensible aux états affectifs des autres partenaires. Cette sensibilité conduit à une contagion de l'état affectif de l'autre se traduisant par mimétisme moteur (expression faciale et posture) et physiologique (fréquence cardiaque, taux d'hormones...) associé à un « couplage neuronal » entre les partenaires. Ces mécanismes de mimétisme sont sous-tendus par les réseaux de neurones miroirs impliqués à la fois dans la réalisation et dans l'observation d'une action et d'une émotion, en permettant une simulation interne pour une meilleure compréhension de l'état émotionnel. Cela faciliterait la communication non verbale entre les individus et jouerait un rôle majeur dans le processus d'empathie. Dans le TSA, la contagion émotionnelle semble diminuée (1) ce qui pourrait expliquer un plus faible niveau d'empathie. Il a été postulé que cela pouvait être lié à une altération du système des neurones miroirs même si cette hypothèse est encore débattue (4). En effet, la contagion émotionnelle semble préservée dans le TSA si leur attention est explicitement dirigée vers les yeux du partenaire social ou si ce partenaire est une personne familière. De plus cette contagion serait également dépendante du niveau de sévérité du TSA (indépendamment des capacités cognitives).

Reconnaissance des émotions dans le TSA

Les difficultés de reconnaissance des émotions faciales, vocales et gestuelles dans le TSA

La réponse aux émotions peut s'avérer atypique dans le TSA mais elle n'est pas abolie. Les personnes avec un TSA réagissent physiologiquement dans un contexte émotionnel, et peuvent être contaminées par les émotions de l'autre. En revanche, des difficultés de reconnaissance des émotions faciales, gestuelles ou vocales, que ce soit intra- ou interpersonnel sont fréquemment rapportées dans le TSA (5). Cependant toutes les études ne s'accordent pas sur ce déficit probablement en raison de l'hétérogénéité du profil des participants, de leur âge et de la méthodologie employée. La plupart des travaux menés sur la reconnaissance des émotions dans le TSA, s'intéresse à la reconnaissance des émotions faciales ce qui pourrait désavantager les personnes avec un TSA qui ont souvent des difficultés spécifiques du traitement des visages (5). Tous les visages ont la même architecture et pourtant l'être humain adulte est expert pour discriminer les visages entre eux et saisir d'infimes variations morphologiques faciales liées aux émotions. L'expertise des visages se base sur un mode de traitement holistique, nécessitant que le visage soit traité comme un tout indivisible et cohérent. Des altérations sélectives de reconnaissance des visages ont été mises en évidence dans le TSA associées à un défaut de traitement holistique (6). Les personnes avec un TSA auraient également des difficultés de reconnaissance des émotions gestuelles (7). Mais ces difficultés pourraient aussi être liées à une perturbation du traitement du mouvement biologique humain dans le TSA (7). Enfin, les personnes avec un TSA présentaient également des difficultés de reconnaissance de la prosodie (musicalité de la voix) ou du contenu sémantique verbal des émotions vocales (8). Généralement étudiés séparément, la prosodie et le contenu sémantique, sont pourtant présents simultanément dans un contexte écologique (c'est-à-dire dans un contexte de la vie de tous les jours). D'ailleurs il semblerait que les personnes avec un TSA s'attachaient davantage à la composante sémantique plutôt que prosodique pour reconnaître les émotions lorsque ces éléments sont mêlés (8).

Le déficit de traitement d'informations complexes dans le TSA

Plus largement, la reconnaissance des émotions nécessite une intégration multisensorielle complexe des informations émotionnelles issues de diverses sources sensorielles pour conduire à une représentation unifiée et précise des émotions. La « théorie du déficit de traitement d'informations complexes » dans le TSA suppose que le traitement cognitif est altéré lorsque les informations à

traiter sont intrinsèquement complexes ou le deviennent en raison de la quantité d'informations ou de la contrainte de temps. Cette théorie est cohérente avec d'autres théories cognitives pointant des difficultés de traitement de stimulations complexes. Par exemple, le défaut de traitement holistique des visages pourrait être lié à un style cognitif particulier caractérisé par une faible cohérence centrale, affectant la capacité à percevoir la globalité d'une situation en s'attachant excessivement aux détails. Les personnes avec un développement typique ont une tendance naturelle à traiter les différentes informations pour arriver à une représentation globale ayant du sens. En revanche les personnes avec TSA auraient des difficultés à percevoir l'environnement comme un ensemble cohérent, et cela compromettrait la reconstitution d'une situation sociale émotionnelle dont le sens global nécessite l'assemblage complexe de nombreux détails. De plus, les stimulations émotionnelles sont dynamiques ce qui rendrait difficile leur traitement par les personnes avec un TSA. L'intégration du mouvement, de la durée et du temps se ferait de manière fragmentée et désynchronisée. Cette perception discontinue de l'environnement serait compensée par les personnes avec un TSA en surinvestissant les détails. Les stimulations émotionnelles, et notamment les visages, en seraient donc d'autant plus difficiles à percevoir chez les personnes avec un TSA, et il a d'ailleurs été montré que le ralentissement des expressions faciales ou vocales facilitait leur reconnaissance dans le TSA (9). Enfin, des recherches suggèrent que, plutôt que de représenter une caractéristique centrale du TSA, les difficultés émotionnelles reflèteraient plutôt une alexithymie concomitante (10). Cette difficulté à reconnaître mais aussi à exprimer les émotions serait plus fréquente dans le TSA comparé à la population générale.

L'expression des émotions dans le TSA

L'expression faciale émotionnelle dans le TSA

Si les personnes avec un TSA présentent des difficultés à reconnaître les émotions exprimées par des personnes neurotypiques, la réciproque est également vraie. Les personnes avec un TSA auraient recours à une utilisation atypique des comportements expressifs non-verbaux qui rendraient difficile leur reconnaissance par des personnes neurotypiques (11). L'expression émotionnelle constitue dans le premier temps de la vie le seul moyen de communication et d'interaction avec les pairs, par exemple les pleurs du nouveau-né induisent un ajustement comportemental et physiologique chez les parents. Dans les premiers mois, les bébés commencent à produire des expressions émotionnelles faciales reconnaissables et à partir de 3 ans ils commencent à

réguler les expressions émotionnelles de façon ajustées. C'est d'ailleurs autour de l'âge de 3 ans que le diagnostic d'autisme peut être réalisé, et se base sur l'évaluation d'un certain nombre de particularités (plus ou moins sévères) touchant notamment le comportement expressif, que ce soit les expressions faciales ou la gestuelle corporelle. Pourtant, peu d'études se sont intéressées à la composante expressive des émotions dans le TSA (11). Avant l'âge de 3 ans les enfants qui seront par la suite diagnostiqués « autistes » ne semblent pas manifester de déficit particulier dans l'expression émotionnelle. Les particularités dans l'expression émotionnelle apparaîtront ensuite, avec une expressivité souvent rapportée comme étant neutre et peu intense voire étrange associée à des mouvements réduits des muscles du système musculo-aponévrotique superficiel. De plus, certains enfants avec un TSA auraient tendance à exprimer de façon atypique leurs émotions, comme par exemple rire de manière inappropriée en dehors d'un contexte d'interaction sociale ou en ayant du mal à exprimer leur joie dans un contexte plaisant.

L'expression émotionnelle artistique dans le TSA

Il existe donc de nombreuses observations, corroborées par des études, démontrant une atteinte de l'expérience émotionnelle dans le TSA, mais quelques études tentent de nuancer ce point de vue. En particulier, des études de neuroesthétique examinent les extraordinaires compétences artistiques de certaines personnes avec un TSA. Dans son ouvrage « An Anthropologist on Mars: Seven Paradoxical Tales », Sacks (1995) attirera l'attention sur les capacités extraordinaires, en dessin et en musique, de l'artiste Stephen Wilshire (Figure 1). Atteint de TSA, Stephen Wilshire peut dessiner avec précision des villes entières après un simple survole en hélicoptère ou reproduire avec passion un morceau de musique. Malgré ces capacités remarquables, Stephen était un enfant mutique et reste aujourd'hui en difficulté dans l'interaction sociale, en particulier concernant l'expression de ses émotions. Pourtant ses œuvres suscitent des émotions chez autrui et chez Stephen lui-même. Cet exemple est en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'expérience émotionnelle chez les personnes avec un TSA serait préservée mais exprimée différemment des personnes neurotypiques.

La question de l'expérience émotionnelle dans le TSA est encore largement étudiée en raison de sa complexité.



Figure 1: Stephen Wilshire dessinant la ville de Mexico
© Creative Commons CC0 1.0 Universal Public Domain Dedication

Cette expérience émotionnelle est atypique dans le TSA et se caractérise par une réactivité physiologique et une expressivité différente pouvant entraver sa perception chez les personnes neurotypiques. Si l'expérience émotionnelle est impactée chez les personnes avec un TSA, il est également important de souligner que leur fonctionnement cérébral atypique, offre aussi des habiletés extraordinaires souvent fascinantes. Les arts visuels ou la musique pourraient d'ailleurs être des alternatives pour communiquer leurs émotions (12).

nadia.aguillon@univ-tours.fr

Références

- (1) Baron-Cohen, S. et al. (2000) *Neurosci. Biobehav. Rev.* 24, 355–364
- (2) Lydon, S. et al. (2016) *Dev. Neurorehabilitation* 19, 335–355
- (3) Aguillon-Hernandez, N. et al. (2020) *J. Child Psychol. Psychiatry* 61, 768–778
- (4) Southgate, V. & Hamilton, A. F. de C. (2008) *Trends Cogn. Sci.* 12, 225–229
- (5) Leung, F. Y. N. et al. (2022) *Dev. Rev.* 63, 101000
- (6) Joseph, R. M. & Tanaka, J. (2003) *J. Child Psychol. Psychiatry* 44, 529–542
- (7) Blake, R., et al. (2003) *Psychol. Sci. J. Am. Psychol. Soc. APS* 14, 151–157
- (8) Zhang, M., et al. (2022) *J. Speech Lang. Hear. Res.* 65, 1435–1449
- (9) Tardif, C., et al. (2007) *J. Autism Dev. Disord.* 37, 1469–1484
- (10) Kinnaird, E., et al. (2019) *Eur. Psychiatry* 55, 80–89
- (11) Brewer, R. et al. (2016) *Autism Res.* 9, 262–271
- (12) Furniss, G. J. (2008) *Art Educ.* 61, 8–12

Maladies neurodégénératives et troubles émotionnels

MAXIME BERTOUX

UMRS1172 Lille Neurosciences & Cognition, CMRR, Neurologie, Hôpital Roger Salengro, CHU de Lille

Les émotions et leurs perturbations ont souvent été écartées des évaluations médicales et neuropsychologiques classiques en raison de la persistance d'une conception des fonctions intellectuelles historiquement marquée par la négligence des aspects affectifs et sociaux. Cet article propose une redéfinition de l'émotion et dresse un aperçu de ses perturbations dans les maladies cognitives évolutives.

Une conception moderne de l'émotion

Les dernières avancées théoriques et empiriques du champ des neurosciences cognitives et affectives ont permis la mise à jour de nos connaissances sur l'émotion. Théorisée historiquement comme une simple réponse physiologique, l'émotion se définit désormais de plus en plus comme un état mental construit, qui permet de donner du sens à un dérèglement passager de l'homéostasie causé par un événement (1). Il faut ainsi concevoir l'émotion (Figure 1, A) comme une relation tripartite et complexe entre :

- l'intéroception (les signaux du corps) qui permet l'affect (un état physiologique aigu, plaisant ou déplaisant, énergisant ou calmant) ;
- l'environnement externe (réel ou imaginé) ;
- la cognition, qui permet à la fois l'analyse de la situation, la régulation des affects, et l'expression d'habitudes basées sur des épisodes précédents et les normes sociales.

L'émotion (e.g. colère, tristesse, honte, fierté, etc.) est donc la construction d'un concept issu de ces trois sources d'information. Puisqu'elle implique des processus complexes, divers et sous-tendus par plusieurs réseaux fonctionnels cérébraux, les dysfonctionnements

émotionnels sont fréquents dans les maladies cognitives évolutives, ou neurodégénératives, elles-mêmes caractérisées par des pertes neuronales progressives.

Troubles émotionnels, troubles affectifs, troubles du comportement ?

Si l'on adopte la vision théorique précédemment évoquée, où l'affect est précurseur de l'émotion, les **troubles émotionnels** sont des difficultés à exprimer, percevoir, reconnaître, réagir à ou gérer des émotions (2), tandis que les **troubles affectifs** impliquent des difficultés plus larges et diverses. Parmi elles, citons la difficulté à ressentir un affect plaisant ou déplaisant, ou un affect d'une intensité faible, ou la difficulté à réguler (e.g. supprimer ou réinterpréter) ses affects. Ces difficultés peuvent entraîner des syndromes bien connus, tels que l'apathie (*je suis moins sensible à ce qui me fait plaisir → je cherche moins à l'obtenir*), un retrait social, une désinhibition (*je suis moins sensible au jugement social → je cherche moins à me conformer aux normes*), des conduites à risque, une impulsivité, un manque d'empathie, et plus généralement toute une large gamme de troubles très différents les uns des autres (3).

Mais plutôt que de coller aux modèles théoriques cognitivistes, la traduction de ces aspects (émotionnel, affectif) en neurosciences cliniques suit davantage les sémiologies et taxonomies historiques des disciplines médicales ou psychologiques. Ainsi, en forçant le trait, on parlera surtout de troubles émotionnels et comportementaux en neurologie et de troubles affectifs en psychiatrie. Plus précisément, en neurologie, les termes "troubles émotionnels" sont souvent confondus avec la capacité à reconnaître les émotions des autres. Les

troubles affectifs cités plus haut seront eux, souvent qualifiés de troubles comportementaux.

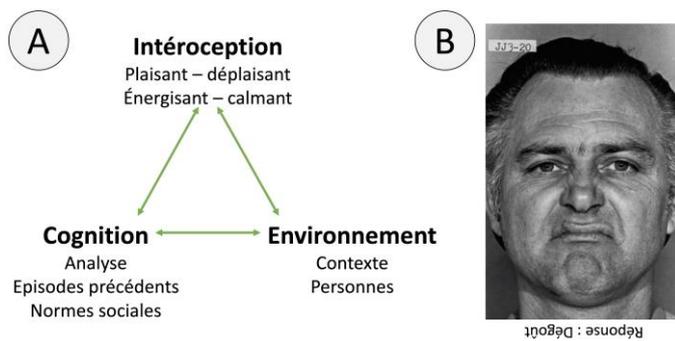


Figure 1 – Principaux ingrédients d'une émotion (A) & exemple de photographie (B) utilisé pour évaluer la reconnaissance des expressions émotionnelles faciales (tiré de la mini-SEA et des visages de P. Ekman & W. Friesen).

Évaluation des troubles en neurosciences cliniques

L'évaluation du fonctionnement émotionnel est bien évidemment recommandée, et notamment par la dernière édition du manuel diagnostique des troubles mentaux (DSM V), où celui-ci est intégré comme une des dimensions de la « cognition sociale », l'un des domaines principaux de la cognition, au même titre que la mémoire, le langage, etc. On pourrait définir la cognition sociale comme l'ensemble des habiletés cognitives spécialisées dans les interactions sociales. Ce vaste domaine, encore mal défini, est malgré tout moins fréquemment évalué que les autres dans le champ des maladies neurodégénératives (ou plus généralement en neurologie ou en gériatrie), et reste encore souvent négligé (4).

Dans le champ des maladies neurodégénératives, la méthode la plus fréquemment utilisée pour l'évaluation objective des troubles émotionnels est de montrer aux patientes et aux patients des photographies de visages exprimant des émotions (Figure 1B) et de leur demander de choisir l'émotion exprimée, parmi plusieurs possibilités. Ce type d'évaluation, tel que celui proposé dans la mini-SEA, la batterie la plus utilisée en France pour évaluer la cognition sociale et émotionnelle (4), présente l'avantage d'être rapide (<5 minutes), de nécessiter des ressources attentionnelles, mnésiques ou langagières assez faibles, et d'être facilement interprétable. À l'inverse, elle présente les contraintes d'être limitée à un aspect unique du fonctionnement émotionnel, et de ne proposer qu'une évaluation globale, qui ne permet pas de distinguer la capacité à percevoir l'expression (i.e. par l'exploration correcte des régions clés du visage : yeux, nez, bouche), de celle à reconnaître l'expression (par l'identification des traits caricaturaux d'une expression : sourire pour joie), ou de celle à accéder à la catégorie taxonomique

sémantique émotionnelle (passer de « il fronce les sourcils » à « il est en colère »).

D'autres tests comme The Awareness of Social Inference Test (TASIT), se basent sur la détection ou la compréhension de sarcasmes, d'ironie ou d'humour (5), qui impliquent souvent des nuances d'émotions. Certains tests moins fréquemment utilisés en pratique clinique ou expérimentaux proposent des reconnaissances d'émotions vocales, ou musicales, ou encore des appariements émotionnels visuels, vocaux ou verbaux (4, 5, 6, 7).

Les troubles affectifs (ou « troubles comportementaux »), sont eux davantage évalués par des échelles subjectives, par lesquelles les proches des patient.e.s indiquent la présence, la sévérité ou la fréquence de certains comportements anormaux, tels que l'apathie, la désinhibition, l'impulsivité, le retrait social, la diminution de l'empathie, etc. De tels troubles peuvent également parfois s'observer en entretien ou durant l'évaluation des personnes. La comparaison entre l'état antérieur des personnes et leur état actuel est incontournable pour relier les symptômes éventuels à une hypothèse diagnostique neurodégénérative, laquelle implique les notions de progression et d'apparition insidieuse des troubles.

Enfin, d'autres tests expérimentaux proposent des évaluations objectives de la connaissance des normes sociales (comme NORMS, 8), ou de certains processus affectifs, comme ceux utilisant des renforçateurs affectifs pour orienter l'apprentissage ou le comportement, ou encore les tests basés sur des paradigmes psycho-économiques évaluant le domaine plus vaste de la prise de décision (9).

Les maladies cognitives évolutives concernées par des troubles émotionnels

Les Dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT). Elles impliquent une atrophie progressive des lobes frontaux, temporaux et de l'insula. Une grande variété de lésions neuropathologiques, souvent liées à des origines génétiques, causent un entremêla de phénotypes cliniques différents, à prédominance cognitive ou motrice (3).

Au sein de ce spectre clinique large, la dégénérescence fronto-temporale comportementale est souvent considérée comme un prototype d'atteinte du comportement social et affectif. Cette maladie est caractérisée par une désinhibition (marquée par des comportements sociaux inappropriés, une perte des convenances sociales, une impulsivité), une apathie et une diminution des réponses aux besoins ou sentiments

d'autrui. Un trouble de la reconnaissance des émotions est fréquemment observé, y compris dans les aspects langagiers (sarcasme, humour).

Dans les aphasies primaires progressives, caractérisées par des troubles prédominants du langage, la reconnaissance des émotions est également souvent perturbée, en particulier dans la variante sémantique (les études restant rares dans les autres variantes), où elle est liée à la désintégration de la mémoire des concepts émotionnels et sociaux (10). De tels troubles sont également fréquents dans la forme temporelle droite des DLFT, longtemps considérée comme une aphasie primaire progressive « comportementale », ou comme une dégénérescence frontotemporale comportementale également « aphasique », et désormais reconnue de plus en plus comme un phénotype à part entière, à mi-chemin entre variantes comportementale et sémantique.

Les variantes motrices des DLFT, comme la paralysie supranucléaire progressive (PSP), la dégénérescence cortico-basale (DCB) ou la sclérose latérale amyotrophique (SLA), sont également concernées par des troubles affectifs (les troubles du comportement y sont fréquents) et des difficultés à reconnaître les émotions (5). Dans la DCB, une perte de la modulation prosodique (permettant l'expression des émotions lors du discours) peut être observée, et elle peut être majorée par une apraxie faciale. Dans la SLA et la PSP, des épisodes de crises de pleurs ou de rires soudaines et incontrôlables (affects pseudobulbaires) peuvent être parfois observés mais ne sont pas liés à l'état émotionnel des personnes, ou à la situation.

La **maladie d'Alzheimer** (MA) est la maladie neurodégénérative la plus fréquente. L'apathie est un symptôme très fréquent, de même que le repli sur soi. Une irritabilité, et parfois des comportements agressifs, peut être observée avec la progression de la maladie. En général, les troubles de la reconnaissance des émotions sont discrets mais leur sévérité s'accroît en fonction de la sévérité de la maladie (5). Les difficultés cognitives davantage au premier plan (i.e. mémoire, fonctions exécutives), rendent souvent difficile la régulation des émotions et le fonctionnement de l'empathie.

La MA se présente parfois par des syndromes atypiques rares. L'aphasie primaire progressive logopénique (variante langagière de la MA) semble impliquer des troubles de la perception prosodique ainsi que de légères difficultés à reconnaître les émotions. Les troubles de la reconnaissance émotionnelle et les altérations du comportement sont en revanche au premier plan de la variante comportementale de la MA, un phénotype proche de la DLFT comportementale.

Dans les **alpha-synucléinopathies**, la maladie de Parkinson est souvent marquée par des troubles émotionnels ou affectifs. L'apathie, et l'émoussement affectif qui en découle, en est un symptôme important. Irritabilité, parfois agressivité, peuvent être observées. Conséquence fréquente du traitement, le syndrome hyperdopaminergique entraîne également des conduites à risque, et d'éventuels symptômes tels que des achats excessifs, un jeu pathologique, une hypersexualité, etc. Le trouble de la reconnaissance des émotions est modéré mais significatif (5).

La maladie à corps de Lewy implique également un retrait social, une perte d'intérêt envers les autres ainsi qu'une irritabilité ou une agressivité. Peu d'études ont été conduites mais elles tendent à montrer que les capacités de reconnaissance des émotions sont préservées.

Dans la **maladie de Huntington**, les troubles affectifs sont également fréquemment présents, tels que l'apathie, l'irritabilité et la difficulté à réguler ses émotions (en particulier la colère). Avec l'avancée de la maladie, une désinhibition peut s'observer. Les difficultés de reconnaissance des émotions viennent également avec la progression de la maladie, mais peuvent exister dès le stade pré-manifeste (5).

Enfin, des troubles émotionnels sont souvent observés en cas d'atteinte du cervelet, tels que ceux observés dans les ataxies spinocérébelleuses.

Des indicateurs essentiels

Les troubles émotionnels et affectifs sont donc fréquemment observés dans les maladies neurodégénératives. Ils sont souvent considérés comme des marqueurs cognitifs contribuant au diagnostic différentiel (par exemple entre la DLFT comportementale et la MA typique, deux maladies souvent confondues).

La diversité des mécanismes affectifs et cognitifs impliqués dans la vie émotionnelle (reconnaissance, ressenti, régulation, etc.) rend difficile une synthèse des nombreux corrélats neuronaux impliqués dans ces processus, d'autant que ces corrélations sont souvent modulées par le design des études considérées, la modalité des items présentés (verbale, visuelle...), et le niveau d'élaboration retenu. On note cependant, à travers les plus récentes méta-analyses conduites sur ces sujets, une implication systématique des régions limbiques (au sein desquelles l'amygdale joue un rôle prépondérant), préfrontales, insulaires, temporelles et striales (11, 12). Ces résultats sont à mettre en perspective avec l'atteinte plus fréquente et sévère des troubles émotionnels dans les DLFT que dans la MA, par exemple.

Au-delà de ces aspects scientifiques et cliniques, l'aspect sociétal de ces troubles est également à prendre en compte. L'importance des émotions dans la vie quotidienne et l'impact délétère que les troubles émotionnels peuvent avoir dans les activités personnelles et les relations interpersonnelles en font des marqueurs indirects de la qualité de vie des patientes et des patients, de leur engagement dans le parcours de soin et de leur capacité de communication avec l'équipe soignante. Souvent, ils sont aussi un miroir des difficultés traversées par leur conjointe et leur conjoint ou leurs familles. En effet, la diminution de la sensibilité aux affects, le manque d'empathie ou les difficultés à reconnaître les émotions ont invariablement un fort impact négatif sur les proches des patientes et des patients, et diminuent souvent la qualité des relations interpersonnelles.

Enfin, de récents travaux tendent également à lier les troubles affectifs à une certaine vulnérabilité sociale (13). Il faut ainsi rester attentif à tout ce qui pourrait venir moduler les prises de décisions sociales et financières, car les personnes en état de fragilité sont souvent la première cible des abus de confiance, ventes forcées et démarchages abusifs.

maxime.bertoux@inserm.fr

Références

- (1) Barrett L.F. (2017). *How emotions are made. The secret life of the brain*. Boston, MA: Houghton Mifflin Harcourt
- (2) Milojevic H.M., et al. (2022). *Affective Science* 2;324-344.
- (3) Johnen A. & Bertoux M. (2019). *Front Neurol* 7;10:594.
- (4) Qesque F., et al. (2022). *Applied Neuropsychology: Adult*. 29:1-14.
- (5) Bertoux M. *Cognition sociale. Traité EMC Neurologie* 17-022-E-30
- (6) Centomo F. & Bieler-Aeschlimann M. (2023). *Revue de Neuropsychologie* 15 (1) : 51-61.
- (7) Bertoux M., et al. (2020). *Brain* 143(12), 3850–3864.
- (8) Bertoux M., et al. (2022). *NORMS : a neuropsychological assessment of social norms knowledge, a preliminary study*. Presented during the International Conference on Frontotemporal Degeneration, Lille, France 2022
- (9) Sturm V. E., et al. (2017). *Brain and behavior*, 7(10), e00807.
- (10) Fittipaldi S., et al. (2019). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 100:263-284.
- (11) Underwood R., et al. (2021). *Neuroimage* 243:118486/.
- (12) Xu P., et al. (2021) *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 127:820-836.
- (13) Weissberger G.H. (2022). *Journal of Alzheimer's disease*. 88(3):995-1005.

Le discours de la neuro-pédagogie et son penchant néolibéral¹

CÉDRIC BRUN & FRANÇOIS GONON

Neurosciences, humanités & société, Institut des Maladies Neurodégénératives (IMN) Bordeaux Neurocampus



La science et sa présentation médiatique sont souvent considérées comme indépendantes des intérêts politiques et orientées vers le bien commun. Le seul contre-exemple déjà décrit par les études académiques était le changement climatique dont la couverture médiatique s'est avérée polarisée par les orientations politiques des intervenants et des organes de presse. Envisageant un deuxième contre-exemple, nous nous sommes intéressés au traitement médiatique de la neuro-pédagogie dans la presse française (1).

La neuro-pédagogie: une application controversée des neurosciences

Au sens strict, la neuro-pédagogie implique des observations sur le fonctionnement biologique du cerveau dans un contexte d'apprentissage. Son ambition est que ces observations puissent conduire à de nouvelles méthodes d'enseignement scolaire. Selon une revue systématique (2), les études se réclamant de la neuro-pédagogie se limitent en fait à décrire les corrélats cérébraux de situations d'apprentissage précédemment décrites par les études comportementales et cognitives. Elles sont donc intéressantes du point de vue des neurosciences, mais, selon l'auteur, aucune de ces observations

neurobiologiques n'a débouché sur une nouvelle méthode d'enseignement (2). Deux autres auteurs avancent des arguments épistémologiques expliquant les limites des recherches en neuro-pédagogie. Selon eux les recherches sur le cerveau ne peuvent pas devenir prescriptives en matière de méthodes d'enseignement car ces deux domaines de recherche sont trop éloignés (3).

Enfin, une revue systématique publiée en 2018 par Feiler et Stabio a identifié 64 études en neurosciences appliquées à l'éducation (4). Cette revue est beaucoup plus favorable à la neuro-pédagogie que les deux précédentes. Cependant, elle reconnaît que seule une approche pluridisciplinaire peut conduire à de nouvelles

¹ Cette Tribune Libre est issue d'un article publié récemment en 2023 (Référence 1)

méthodes d'apprentissage (4). Afin de convaincre les lecteurs de la pertinence de la neuro-pédagogie, Feiler et Stabio présentent comme une étude pluridisciplinaire exemplaire, un article de Neville et col. (5). En fait, cet article est à notre avis un bon exemple d'échec en neuro-pédagogie. Neville et col. supposent qu'un traitement visant à augmenter les capacités attentionnelles des enfants améliorera leurs performances cognitives. Ils ont donc étudié trois groupes d'enfants: un groupe contrôle, un deuxième groupe où leur attention était intensément stimulée pendant huit semaines à raison de quatre séances de 40 minutes par semaine, et un troisième groupe centré sur les parents afin d'améliorer leurs relations avec leurs enfants, ces derniers ne bénéficiant que d'une séance par semaine de stimulation de leur attention. Toutes ces séances étaient délivrées en petits groupes (4 à 6 enfants pour deux adultes) et proposaient des activités réclamant de l'attention, comme des coloriages, et un effort croissant d'indifférence aux distractions (e.g. les autres enfants lancent des ballons). Seul le troisième groupe a montré une amélioration des performances cognitives. Selon le résumé proposé par Feiler et Stabio, Neville et col. ont mesuré les changements de capacités d'attention sélective dans les trois groupes. En fait l'article de Neville et col. ne dit rien sur ce point et il faut examiner attentivement les données supplémentaires pour découvrir que les performances d'attention sélective n'ont été augmentées dans aucun des trois groupes. Par contre Neville et col. montent en épingle des changements de potentiels évoqués observés uniquement dans le troisième groupe au niveau de quelques sites postérieurs parmi les 28 sites enregistrés. Selon les auteurs (cf. début de la discussion), ces changements reflèteraient une augmentation de l'attention sélective (5). Il y a donc plusieurs incohérences entre l'hypothèse de départ et les différents résultats.

Au total, l'apport de la neurobiologie à la pédagogie apparaît pour l'instant peu convaincant. Pourtant la neuro-pédagogie est devenu un thème récurrent dans la presse française ces dernières années. Nous avons analysé cet engouement dans un article paru dans la revue de référence pour la communication des sciences: *Public Understanding of Science* (1). On se rapportera à cet article pour le détail des résultats et des méthodes.

La neuro-pédagogie dans la presse française entre 2000 et 2020

Nous avons collecté tous les articles de la presse française évoquant les neurosciences dans un contexte

d'éducation scolaire entre 2000 et 2020. Ce thème est apparu avec l'interview de Gilles de Robien publiée le 8 décembre 2005 par *Aujourd'hui en France*. Dans cette interview le ministre de l'éducation nationale de Jacques Chirac part en guerre contre la méthode globale d'apprentissage de la lecture en s'appuyant sur les neurosciences. Pendant les deux ans du ministère de Gilles De Robien, la presse française a publié 30 articles évoquant les neurosciences dans le contexte de l'apprentissage de la lecture. Dix articles de la presse de droite (*Aujourd'hui en France, Le Figaro*) ont exprimé une opinion claire concernant la neuro-pédagogie de la lecture, dont sept lui étaient favorables. Par exemple, le 14 janvier 2006 *Le Figaro* a titré: "Gilles de Robien a été le premier à parler du cerveau dans l'apprentissage de la lecture." Les quatre articles critiques ont été publiés par la presse sociale-démocrate (deux articles dans *Libération les 9 mars et 13 octobre 2006*), la presse centriste (*Le Monde du 11 janvier 2006*) et un seul dans la presse de droite (*Le Figaro du 9 décembre 2005*).

Les ministres, qui ont succédé à Gilles de Robien pendant les dix années suivantes, n'ont pas repris cet argumentaire. Il n'est revenu en force dans la presse que pendant le ministère de Jean-Michel Blanquer (90 articles entre mai 2017 et février 2020). Dès ses premiers interviews, à la rentrée scolaire de 2017, le ministre affirme: "Pour la lecture, on s'appuiera sur les découvertes des neurosciences, donc sur une pédagogie explicite de type syllabique, et non pas sur la méthode globale" (*L'Obs*, 24 août 2017). Là encore la presse de droite (52 articles) s'est montrée majoritairement favorable à cet argumentaire (40 articles) et n'a publié qu'un seul article questionnant la pertinence des neurosciences en matière de pédagogie. La presse centriste et sociale-démocrate a été plus nuancée avec onze articles uniquement favorables et onze articles équilibrés, plus quatre articles exclusivement critiques.

Au total deux ministres de droite ont fait appel aux neurosciences pour justifier une condamnation sans appel de la méthode globale, y compris dans sa version, dite mixte, réduite à quelques mots très courants d'une seule syllabe. Pourtant, la méthode globale seule a été abandonnée depuis longtemps. De plus, selon Stanislas Dehaene (*Libération* du 3 octobre 2006), "Le cerveau ne fonctionne pas par la reconnaissance globale des mots, mais il décompose. La méthode globale seule est donc à écarter. Mais toutes les autres, syllabique, mixte, synthétique, analytique restent valables." Et il ajoute: "Les sciences cognitives ne doivent pas servir d'alibi à une politique d'enseignement." Mais cette prudence et ces nuances ne font pas l'affaire des ministres. Comme

le dit le journaliste du *Monde* Luc Cédelle, le 10 mai 2018, en condamnant ainsi la méthode globale "Jean-Michel Blanquer était certain de marquer les esprits. D'une double façon: en se mettant la plupart des syndicats d'enseignants à dos et l'opinion publique dans sa poche." On comprend dès lors pourquoi les quatre ministres socio-démocrates qui ont exercé entre 2000 et 2020 ont soigneusement évité cette controverse: ils ne voulaient pas heurter les enseignants qui étaient parmi leurs plus fidèles électeurs.

Avant 2017 les articles de la presse française évoquant les neurosciences dans un contexte d'éducation scolaire étaient centrés sur l'apprentissage de la lecture. Avec l'arrivée de Jean-Michel Blanquer au ministère, le thème de la neuro-pédagogie s'est étendu à d'autres questions comme l'enseignement des mathématiques à l'école maternelle. Cet intérêt de la presse pour la neuro-pédagogie a été stimulé, à partir de décembre 2017, par la décision du ministre de créer un Conseil Scientifique de l'Éducation Nationale (CSEN) et de nommer à sa tête le neuroscientifique Stanislas Dehaene. Au total, de mai 2017 à février 2020, la presse française a publié 279 articles évoquant la neuro-pédagogie et nous avons pu discerner une opinion claire concernant celle-ci dans 225 d'entre eux. Parmi ces derniers, 90 articles ont été publiés par la presse nationale de droite, dont 75 ont uniquement exprimé une opinion favorable à la neuro-pédagogie. La presse centriste et sociale-démocrate (95 articles) s'est montrée plus rarement favorable (38 articles) et a plus souvent exprimé des réserves (57 articles). Certains de ces articles ont précisé les limites des neurosciences appliquées à la pédagogie. Par exemple, dans une interview publiée par *Libération* le 1^{er} février 2018, le journaliste interrogea Michel Fayol, un professeur de sciences cognitives et membre du CSEN: "Qu'apportent les neurosciences en matière d'éducation?" Michel Fayol répondit: "Pour l'instant pas grand-chose. Aujourd'hui, l'essentiel de ce que l'on sait sur les apprentissages, en lecture ou calcul par exemple, on le doit aux études empiriques menées au siècle dernier."

Au début de son ministère Jean-Michel Blanquer a utilisé, sans nuance l'argumentaire neuroscientifique. Avec la multiplication des articles critiques, le discours du ministre est devenu plus défensif. Par exemple dans une interview, publiée par *Le Point* le 14 février 2018, il s'insurge: "Je n'ai jamais dit que les sciences cognitives sont l'alpha et l'oméga du progrès en matière d'éducation." Toujours dans *Le Point*, le 2 janvier 2020, le ministre contre-attaque: "Je suis frappé par le néo-obscurantisme qui s'observe aujourd'hui dès qu'on cite les neurosciences."

La neuro-pédagogie dans la presse: un argument d'autorité

Les écarts entre l'avis le plus souvent nuancé des experts en neurosciences et l'usage rhétorique de la neuro-pédagogie par les deux ministres, montrent que ces derniers ont utilisé celle-ci comme un argument d'autorité leur permettant de justifier leurs décisions. Comme cet argumentaire était favorablement reçu par la presse de droite, les deux ministres en ont conclu qu'il plaisait à leurs électeurs et ont persévéré. Quand les articles critiques se sont faits plus nombreux à partir de 2018, Jean-Michel Blanquer a contre-attaqué dans la presse de droite, sans-doute pour rassurer ses électeurs. Au total, le discours de la neuro-pédagogie apparaît clairement polarisé dans la presse française, tant du point de vue des orientations politiques de la presse que de son utilisation abusive par deux ministres de droite.

Le discours de la neuro-pédagogie est en phase avec celui du néolibéralisme

Avec la généralisation de la mondialisation dans les années 1980, les emplois sans qualification se sont fait plus rares dans les pays riches ce qui a exacerbé les attentes des parents vis-à-vis de l'école. L'objectif de 80% d'une classe d'âge au niveau du bac traduit aussi cette exigence. L'échec scolaire est donc devenu un problème d'autant plus crucial qu'il est inégalitaire: il frappe surtout les enfants des familles populaires. Les raisons de cette inégalité sont surtout économiques et sociales. Pourtant, en mettant l'accent sur le cerveau et les difficultés d'apprentissage, décrites comme d'origine biologique, le discours de la neurobiologie essentialise l'échec scolaire et occulte les facteurs psycho-sociaux, comme l'exposition excessive aux écrans ou le manque de soutien parental pour les devoirs à la maison. Il se traduit depuis les années 1980 par une prolifération de troubles étiquetés comme "neuro-développementaux" (dyslexie, dyscalculie, TDAH, etc) si bien que n'importe quelle difficulté d'apprentissage peut relever d'un diagnostic médical. Les enseignants, en particulier ceux exerçant dans des quartiers favorisés, n'hésitent plus à invoquer ces troubles auprès des parents dont les enfants sont en difficultés (6). Les enquêtes montrent que les parents aisés et de la classe moyenne sont plus enclins à prendre en compte ces diagnostics et à utiliser les services afférents, tant publics que privés, que les parents des classes populaires (6). Ces derniers n'ont ni les ressources financières ni les informations nécessaires pour accéder à ces services. La conception "neuro-développementale" des difficultés scolaires ne

réduit donc pas les inégalités sociales vis-à-vis de la réussite scolaire.

Le discours du néolibéralisme valorise l'autonomie et la responsabilité individuelle plutôt que la responsabilité collective vis-à-vis des plus faibles. En mettant l'accent sur le cerveau et ses éventuels déficits, le discours de la neuro-pédagogie pousse de côté les causes sociales des inégalités scolaires (7). Il est donc en phase avec le discours néolibéral ce qui explique que la presse française de droite y soit beaucoup plus favorable que la presse sociale-démocrate.

cedric.brun@u-bordeaux.fr
francois.gonon@u-bordeaux.fr

Références

- (1) Brun C, Penavayre M, Gonon F. The political leaning of the neuroscience discourse about school education in the French press from 2000 to 2020. *Public Understanding of Science* 2023; online.
- (2) Bowers JS. The practical and principled problems with educational neuroscience. *Psychol Rev* 2016; 123 : 600-12.
- (3) Horvath JC, Donoghue GM. A Bridge Too Far – Revisited: Reframing Bruer's Neuroeducation Argument for Modern Science of Learning Practitioners. *Frontiers in Psychology* 2016; 7.
- (4) Feiler JB, Stabio ME. Three pillars of educational neuroscience from three decades of literature. *Trends in Neuroscience and Education* 2018; 13 : 17-25.
- (5) Neville HJ, Stevens C, Pakulak E, et al. Family-based training program improves brain function, cognition, and behavior in lower socioeconomic status preschoolers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110 : 12138-43.
- (6) Charazas C. Les "diagnostics scolaires": symptôme d'un changement de paradigme éducatif? Thèse de l'Université de Bordeaux, 2023 : 380.
- (7) Pitts-Taylor V. Neurobiologically Poor? Brain Phenotypes, Inequality, and Biosocial Determinism. *Science, Technology, & Human Values* 2019; 44 : 660-85.

GnRH, neurodéveloppement et cognition

VINCENT PREVOT

Laboratoire de développement et de plasticité du cerveau neuroendocrine, Centre de Recherche Lille Neuroscience & Cognition, UMR_S1172, Univ. Lille, Inserm, CHU Lille



La Lecture Alfred Fessard 2023 a été donnée le jeudi 25 mai 2023 au Centre de congrès de Lyon.

Vincent Prévot a toujours été passionné par des questions naturalistes concernant l'effet de l'environnement, de l'accès à la nourriture et de l'état énergétique d'un individu sur son histoire naturelle et sa capacité à se reproduire. Ces problématiques l'ont conduit à engager sa recherche dans le domaine de la neuroendocrinologie où il a apporté des contributions exceptionnelles.

Après un parcours universitaire à l'université d'Orsay et de Lille et un séjour postdoctoral dans le laboratoire du Dr. Sergio Ojeda à Portland (USA), il a été recruté par l'INSERM en 2002 au centre de recherche Neuroscience & Cognition à Lille où il est aujourd'hui Directeur de Recherche en Neurosciences. L'équipe Développement et plasticité du cerveau neuroendocrine, qu'il dirige depuis 2007, est devenue un centre de recherche en neuroendocrinologie internationalement reconnu, composé de plus de 40 scientifiques.

Les travaux de Vincent Prévot dans le domaine de la Neuroendocrinologie et des Neurosciences ont non

seulement apporté des contributions majeures dans notre compréhension du dialogue entre le cerveau et le corps, mais ont indéniablement fait entrer la neuroendocrinologie dans la science du XXI^{ème} siècle. Vincent Prévot a notamment établi que les tanycytes, qui sont des épendymocytes particuliers bordant le plancher du troisième ventricule et qui, par leurs prolongements, forment un pont entre le liquide céphalorachidien et la circulation porte hypophysaire, jouent un rôle fondamental dans les processus neuroendocriniens. Ses travaux ont notamment montré que les tanycytes sont impliqués dans le contrôle de la neurosécrétion du GnRH et dans le transport à travers la barrière hématoencéphalique d'hormones peptidiques, telles que la leptine qui informe le cerveau de l'état métabolique de l'individu et contrôle l'appétit. Ses travaux ont également montré que le transport tanycytaire est altéré dans des conditions d'obésité et que cette dégradation est à l'origine d'une rupture de communication entre le cerveau et le reste de l'organisme pouvant prédisposer le cerveau à un

vieillesse pathologique. Parce que les extrémités du spectre métabolique sont associés à une infertilité, il a analysé l'interaction entre le métabolisme et la reproduction, et montré qu'elle implique les tanocytes et les neurones NOS, deux populations exprimant les récepteurs aux hormones stéroïdes et métaboliques. Ses derniers travaux portent sur le rôle des neurones à GnRH dans le contrôle de la maturation postnatale du cerveau, la croissance pré-pubertaire et la cognition adulte, ainsi que sur le rôle des tanocytes dans la clairance de la protéine Tau. Ses résultats ont permis de proposer des bases de recherche clinique sur la prise en charge des enfants nés prématurément et la mobilisation de la réserve cognitive chez les individus porteurs de trisomie 21 ou développant une démence de type maladie d'Alzheimer.

L'excellence des travaux de Vincent Prévot s'illustre par plusieurs prix scientifiques, dont récemment les grands

prix de la Fondation pour la Recherche Médicale (2023) et de la Fondation NRJ pour les Neurosciences-Institut de France (2023) et le Edwin B. Astwood Award for Outstanding Research in Basic Science de l'Endocrine Society, USA (2024).

A ce parcours scientifique, il est important d'ajouter que Vincent Prévot porte un enthousiasme contagieux pour la recherche et son management qui lui a permis de participer au fonctionnement des organismes et des sociétés savantes (notamment à la présidence des sociétés française et internationale de neuroendocrinologie), de former une nouvelle génération de neuroendocrinologistes brillants, et aussi d'encourager ses collègues dans leurs divers parcours scientifiques.

Valérie Simonneaux
(INCI, CNRS UPR-3212, Strasbourg)

Simonneaux@inci-cnrs.unistra.fr

Les 1000 premiers jours de l'enfant jouent un rôle particulièrement critique pour le développement du cerveau et du reste de l'organisme.

Une grande partie du développement morphologique et de la différenciation des tissus a lieu pendant cette période par le biais de processus dynamiques modulés par les stimuli de l'environnement. Dans l'hypothalamus, une région cérébrale qui régule les grandes fonctions du vivant (appétit, croissance, sommeil, reproduction...), l'activation des neurones à gonadolibérine (GnRH), va conduire dès la deuxième semaine de vie, et ce chez tous les mammifères, à la première activation de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique (HPG), phénomène que l'on appelle minipuberté (1). Cette petite population de neurones cérébraux est unique chez les vertébrés : elle assure la survie de l'espèce, naît dans le nez pendant l'embryogenèse et migre vers le cerveau pendant la vie fœtale.

L'axe gonadotrope

La GnRH est une neurohormone peptidique synthétisée et libérée par une poignée de neurones (2000 neurones chez l'humain sur la centaine de milliards de neurones que comptent notre cerveau, 700 chez la souris), dont les corps cellulaires sont distribués respectivement sur plusieurs millimètres ou centimètres dans l'aire préoptique de l'hypothalamus chez la souris et entre

l'aire préoptique et la région tubérale de l'hypothalamus chez l'humain (2). Ces neurones qui assurent la survie de l'espèce en contrôlant la capacité des individus à se reproduire se projettent tous vers l'éminence médiane de l'hypothalamus où ils sécrètent la GnRH dans la circulation porte hypothalamo-hypophysaire reliant l'hypothalamus neuroendocrine à l'antéhypophyse (3). Sa sécrétion va y être finement régulée par une communication entre les neurones à GnRH, les cellules endothéliales et des cellules gliales spécialisées qui bordent le planché du 3^{ème} ventricule que l'on appelle les tanocytes (4). Une fois libérée dans la circulation porte hypothalamo-hypophysaire, la GnRH est véhiculée par le sang vers l'hypophyse antérieure où elle module l'activité des cellules gonadotropes produisant l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) en agissant sur son récepteur : le GnRHR. La LH et la FSH sont ensuite libérées dans la circulation générale pour favoriser la croissance des gonades, la gamétogenèse et la production de stéroïdes gonadiques, tels que la testostérone dans le sexe masculin et les œstrogènes dans le sexe féminin. Ces stéroïdes gonadiques forment à leur tour une boucle de rétroaction positive ou négative aux différents niveaux de l'axe HPG qui va moduler la sécrétion pulsatile de GnRH/LH dans les deux sexes et contrôler la survenue du pic préovulatoire de GnRH/LH dans le sexe féminin (Figure 1) (5).

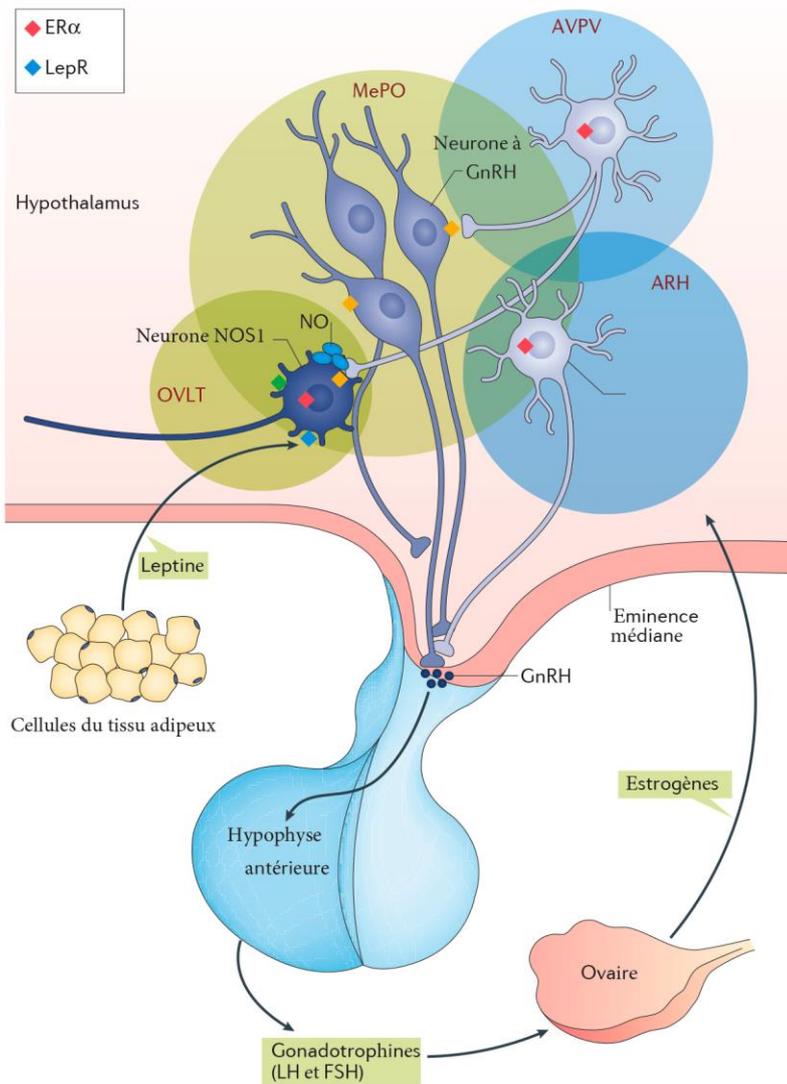


Figure 1. L'axe endocrinien hypothalamo-hypophysaire-gonadique. Les corps cellulaires des neurones produisant la neurohormone GnRH sont distribués dans la région préoptique et tubérale de l'hypothalamus, à la surface ventrale du cerveau, et envoient leurs axones dans l'éminence médiane, où la GnRH est libérée dans les vaisseaux sanguins du système porte hypothalamo-hypophysaire pour être acheminée vers l'hypophyse antérieure. La GnRH y stimule la sécrétion des gonadotrophines : l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH). La LH et la FSH sont à leur tour libérées dans la circulation sanguine et agissent dans les gonades (ovaire ou testicule) pour stimuler la production de gamètes, ainsi que la sécrétion d'hormones stéroïdiennes (œstrogènes chez la femme, testostérone chez l'homme). Dans le cerveau, les stéroïdes gonadiques influencent la sécrétion de GnRH par le biais de boucles de rétroaction neuroendocriniennes. Ces hormones ainsi que d'autres véhiculant des signaux métaboliques, telles que la leptine, sont perçues par un réseau de neurones transmettant l'information aux neurones produisant la GnRH (qui n'expriment pas les récepteurs de ces hormones). NOS1 : enzyme neuronale synthétisant le monoxyde d'azote (NO) ; LepR : récepteur de la leptine ; ERα : récepteur à des œstrogènes ; OVLT : organum vasculosum laminae terminalis ; MePO : noyau préoptique médian ; AVPC : noyau antéro-ventral périventriculaire ; ARH : noyau arqué de l'hypothalamus. Figure adaptée avec permission de (16).

La minipuberté est une période critique pour le développement de l'axe gonadotrope

Dans le sexe féminin les niveaux de FSH circulante atteignent des valeurs maximales à la minipuberté, c'est-à-dire à l'âge de 1 à 3 mois de vie extra-utérine (1). Chez la souris et la ratte celle-ci atteint son apogée au jour postnatal 12 pour se terminer avant le sevrage (6). Ce pic de gonadotrophine postnatale active la stéroïdogénèse gonadique via l'augmentation de l'activité de l'aromatase dans l'ovaire immature et ainsi la synthèse d'œstradiol (7). Cette première activation de l'axe gonadotrope semble jouer un rôle important pour le développement de la fonction de reproduction chez la femme (1) et les rongeurs (8) (Figure 2).

Alors que le déclenchement de la minipuberté semble être lié au câblage des neurones à GnRH post migratoires au réseau de neurones régulateurs leur permettant de percevoir à chaque instant les informations à propos des conditions du milieu intérieur et de l'environnement (9), la régulation de son amplitude et sa durée semblent être liées au réveil d'une

population de neurones sécrétant un neurotransmetteur hautement diffusible, le monoxyde d'azote ou NO, par la première boucle de rétroaction exercée par les œstrogènes gonadiques sur l'hypothalamus (8). Des études précliniques montrent qu'en absence de l'enzyme qui produit ce NO dans le cerveau (NOS1), les individus montrent une minipuberté exacerbée, un phénomène qui est observé naturellement chez les petites filles nées prématurément (1) et qui augmente le risque de retard pubertaire et d'altération de la cyclicité œstrale à l'âge adulte (8). En revanche les modèles précliniques ont montré que la supplémentation en NO pendant la période infantile par traitement inhalé corrige les niveaux anormalement élevés de FSH à la minipuberté et prévient ces conséquences délétères d'une minipuberté exacerbée (8).

Chez le garçon les gonadotrophines circulantes atteignent elles aussi leur maximum entre 1 et 3 mois d'âge, mais contrairement aux filles les niveaux de LH prédominent (1). Chez le mâle, l'amplitude et la durée de la minipuberté semblent aussi être contrôlées par

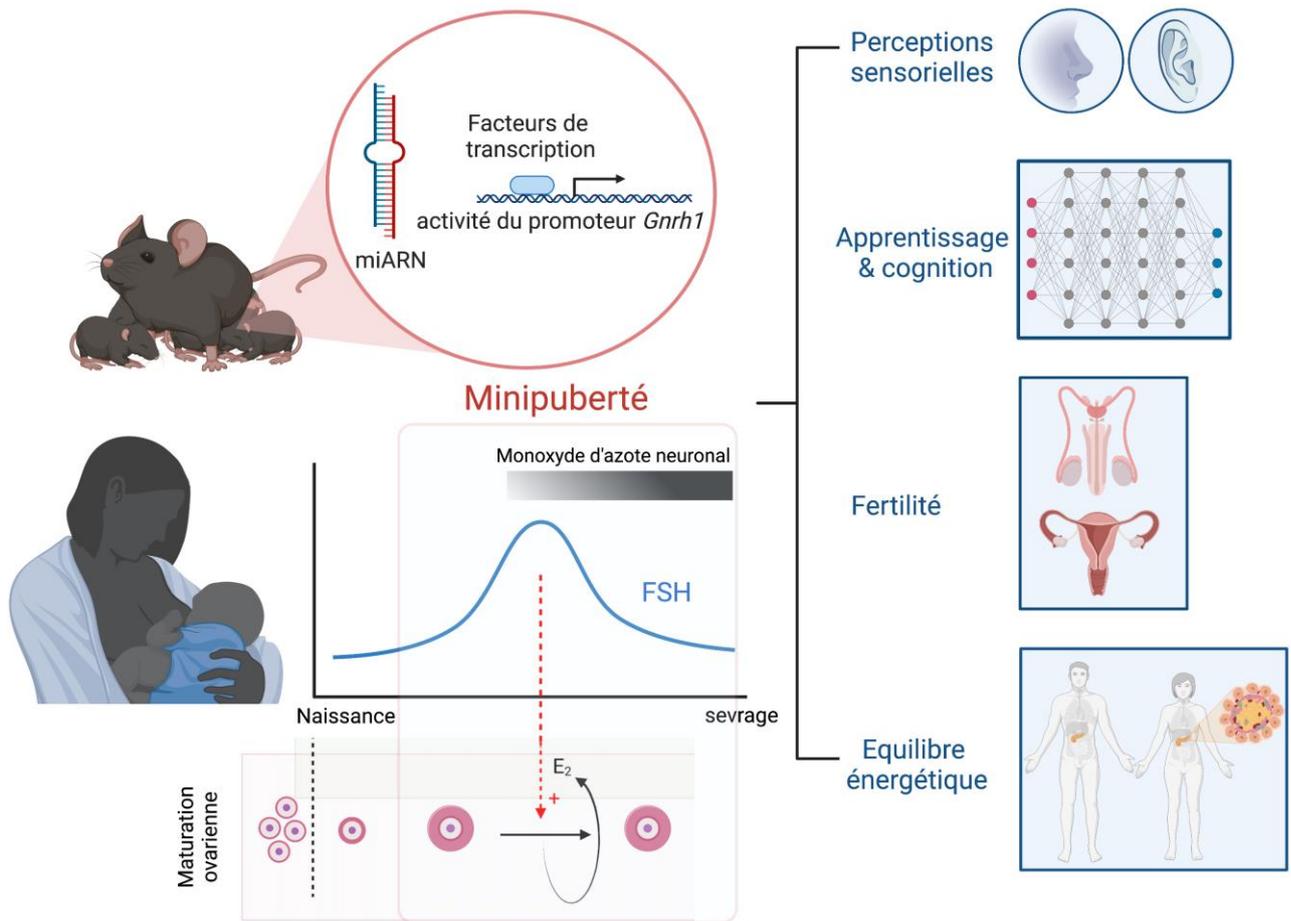


Figure 2. La minipuberté est une période critique pour le développement du cerveau et de l'organisme. Pendant la minipuberté, une période critique du développement infantile qui ne dure que quelques jours chez les rongeurs et quelques mois chez l'humain, un changement majeur dans le contrôle de la sécrétion de la GnRH permet une production soutenue de cette neurohormone et la mise en place de la fonction de reproduction. La minipuberté se traduit par l'activation des neurones synthétisant la GnRH et l'induction d'un pic de FSH, qui déclenche une stéroïdogénèse dans les gonades infantiles. Il en résulte une augmentation des stéroïdes gonadiques circulants, qui activent les neurones cérébraux exprimant leurs récepteurs et, en particulier, les neurones hypothalamiques produisant le monoxyde d'azote (NO), qui contrôlent à la fois l'amplitude et la complétion de la minipuberté. L'échec de l'activation infantile des neurones synthétisant le NO entraîne une altération de la minipuberté et des comorbidités reproductives, métaboliques, sensorielles et cognitives plus tard dans la vie. Celles-ci peuvent être prévenues par une exposition infantile au NO inhalé. Figure créée avec BioRender.com.

l'activation des neurones hypothalamiques exprimant *NOS1* sous l'effet des stéroïdes sexuels (8, 10). Cependant, comme dans le sexe féminin ce sont les estrogènes et non pas la testostérone qui seraient responsables de cette activation (10).

Au niveau moléculaire, un changement clé s'opère à la minipuberté dans le contrôle de l'expression de la GnRH par les neurones hypothalamiques qui produisent ce peptide. Ce switch implique des microARN (miARN) qui vont moduler l'expression des facteurs de transcriptions jouant le rôle d'activateurs ou de répresseurs du promoteur du gène *Gnrh1* qui code pour l'expression de GnRH (11). Une altération de l'activation de ces micro-réseaux de gènes miARN/facteurs-de-transcription impliqués dans le contrôle de l'activité du promoteur *Gnrh1* à la minipuberté peut conduire à l'extinction de l'expression de ce gène et donc à la perte de la

production de GnRH plus tard dans la vie (Figure 2) (11, 12).

Deux espèces de miARN sont particulièrement impliquées dans ce processus : la famille des miR-200/429, dont l'expression est enrichie dans les neurones à GnRH et augmente pendant cette période critique, et le miR-155, dont l'expression augmente aussi dans cette population de neurones hypothalamique à la minipuberté. Interférer avec la fonction de ces deux espèces clés de miARN réduit l'augmentation infantile de l'expression de la GnRH et peut même conduire, comme mentionné ci-dessus, à son extinction. Parmi les facteurs de transcription ciblés directement par miR-155 et miR-200/429 figurent, respectivement, *Cebpb* et *Zeb1*, qui sont des répresseurs du promoteur *Gnrh1* mais aussi d'autres facteurs de transcription activateurs de ce promoteur

tels qu'Otx2. Fait notable, Cebpb code pour la protéine de liaison CAAT/enhancer (C/EBPβ) qui nécessite la présence de NO pour exercer son effet répressur sur le promoteur de la GnRH (11).

Minipuberté, troubles neurodéveloppementaux et trisomie 21

La présence du gène codant pour le miR155 sur le chromosome 21 humain et sur le chromosome 16 de souris (qui porte la plupart des gènes du chromosome 21 humain) nous a conduit à explorer la possibilité d'une altération de l'expression de GnRH dans la trisomie 21 et les modèles murins de cette anomalie chromosomique telle que la lignée de souris Ts65Dn. Nous avons constaté que les souris Ts65Dn

présentaient non seulement une infertilité ou une subfertilité sexuellement dimorphique, similaire à celle retrouvée chez les hommes et les femmes porteurs de trisomie 21, mais aussi l'apparition progressive de déficiences olfactives et cognitives avec l'âge. Ces symptômes neurologiques indépendants de la fonction de reproduction sont étroitement associés à une perte de la production du décapeptide dans les neurones hypothalamiques à GnRH et de son transport dans les fibres neuronales, et particulièrement celles qui se projettent dans les régions extra-hypothalamiques. La perte de production de GnRH par le cerveau se traduit par des modifications des taux et du mode de libération de l'hormone lutéinisante (LH) dans le sang (12).

Il est intéressant de noter que chez la souris Ts65Dn la diminution de l'expression de GnRH à l'âge adulte est

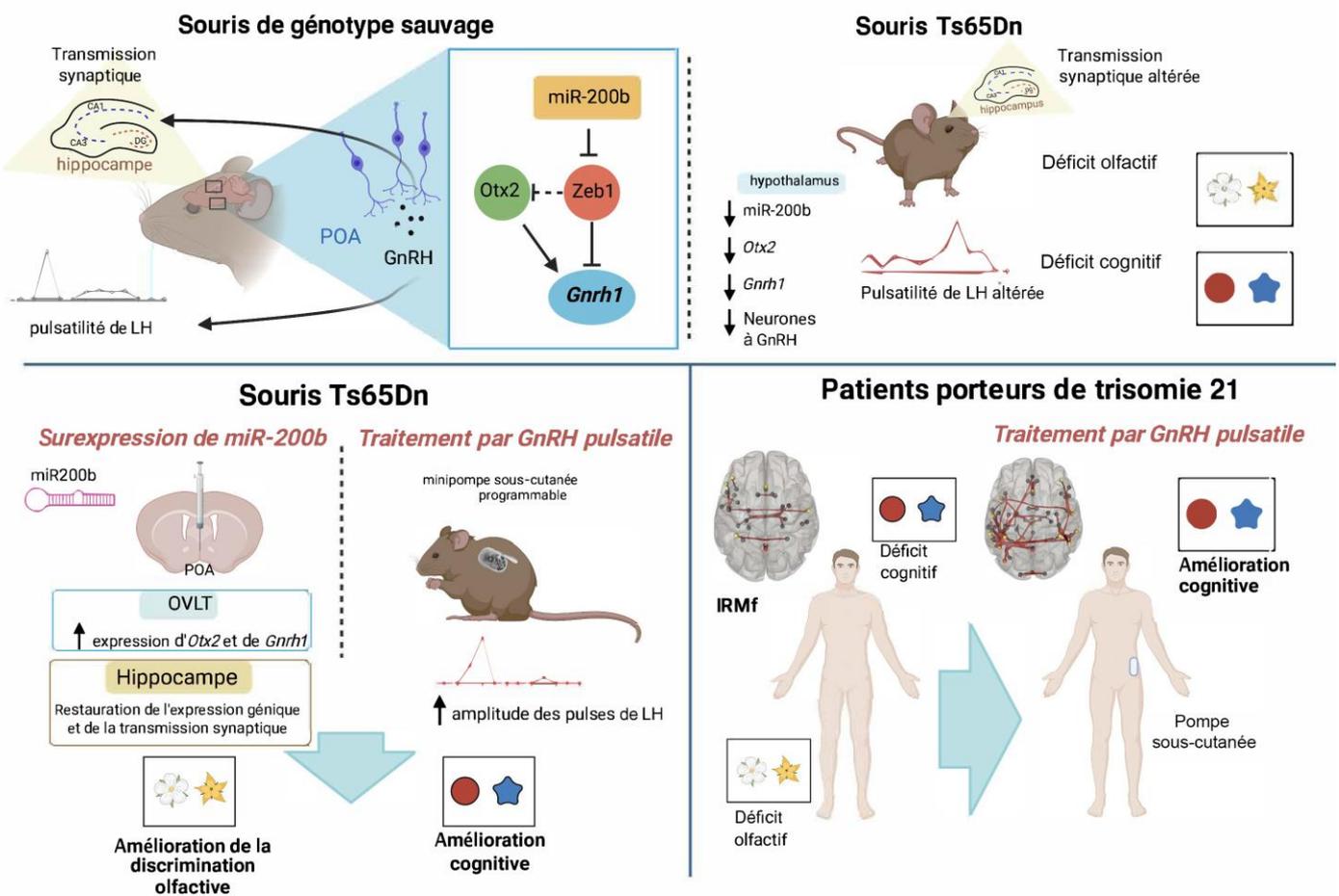


Figure 3. La supplémentation en GnRH améliore la cognition chez les souris Ts65Dn, modèle de la trisomie 21, et chez des personnes porteuses de cette trisomie. Les personnes porteuses d'une trisomie 21 présentent une déficience olfactive et des troubles cognitifs en plus de la déficience intellectuelle et d'une altération de la maturation de la fonction de reproduction. Parmi les neurones hypothalamiques synthétisant la GnRH, l'hormone qui contrôle l'axe endocrinien de la reproduction, certains projettent leurs axones vers des zones du cerveau impliquées dans la cognition, comme l'hippocampe. Chez les souris Ts65Dn, dont le phénotype pathologique est semblable à celui des patients porteurs d'une trisomie 21, l'expression de la GnRH par les neurones hypothalamiques diminue progressivement au cours du développement postnatal. L'implantation sous-cutanée d'une minipompe programmable permettant une administration pulsatile de GnRH chez les souris Ts65Dn adultes ou chez des patients porteurs d'une trisomie 21 améliore la connectivité fonctionnelle du cerveau ainsi que la cognition. LH : hormone lutéinisante ; POA : aire préoptique ; OVLT : organe vasculaire de la lame terminale. Figure créée en partie avec BioRender.com.

accompagnée d'un déséquilibre dans le réseau complexe de microARN et de facteurs de transcriptions qui contrôle l'expression de la GnRH. De manière tout à fait inattendue, nous avons observé que l'expression de miR155 n'était pas augmentée dans la région préoptique de l'hypothalamus des souris Ts65Dn, mais qu'elle avait plutôt tendance à être abaissée et que l'ensemble des membres de la famille des miR200 (qui n'est pas présente sur le chromosome 16 de souris) avaient leur expression fortement diminuée et que cela se traduisait par une augmentation de l'expression de Zeb1 et une chute de celle d'Otx2 dans le neurone à GnRH dès la période minipubertaire, bien avant l'apparition des déficits cognitifs ou olfactifs (12) (Figure 3). L'altération hypothalamique des miR200 semble entraîner une modification de la communication entre la région préoptique de l'hypothalamus et l'hippocampe. Ceci a pour conséquence de modifier l'expression d'un certain nombre de gènes dans l'hippocampe, dont ceux impliqués dans les processus de myélinisation et la transmission synaptique, ainsi qu'une modification de la conduction neuronale entre l'hippocampe gauche et l'hippocampe droit *in vivo* (12). La surexpression dans la région préoptique de l'hypothalamus adulte de miR-200b par thérapie génique, a permis de restaurer à la fois les modifications de l'expression géniques et les déficits de transmission neuronale dans l'hippocampe et de corriger les troubles de l'olfaction et de la cognition chez les souris Ts65Dn (Figure 3). Cette thérapie a été montrée capable de réactiver l'expression de GnRH au niveau transcriptionnel à l'âge adulte, mais aussi d'augmenter la proportion de neurones exprimant l'un des activateurs transcriptionnels de son gène, Otx2, connu pour contrôler par ailleurs l'ouverture et la fermeture d'autres périodes critiques de la maturation du cerveau (13). Pour vérifier que ces améliorations étaient bien dues à la restauration d'un rythme physiologique de sécrétion de GnRH, nous avons eu recours à la thérapie cellulaire avec des neurones hypothalamiques sauvages ainsi qu'à des interventions chimio génétiques et pharmacologiques pour produire de la GnRH à des niveaux et selon un pattern physiologique (c'est-à-dire une sécrétion pulsatile de la neurohormone) chez les souris Ts65Dn adultes, et nous avons constaté que ces traitements abolissaient également les déficits olfactifs et cognitifs des souris (12). Enfin, étant donné que l'administration pulsatile de GnRH est déjà utilisée comme traitement pour restaurer la fertilité chez les patients humains (14), une étude clinique pilote a été réalisée chez des hommes adultes porteurs de trisomie 21. Le traitement de 6 mois avec une pompe à GnRH a été bien toléré et a amélioré à la fois les performances intellectuelles, mais aussi la connectivité fonctionnelle

au repos, visualisée par IRM fonctionnelle, de certains circuits connus pour être altérés dans ce syndrome et (12). Notamment la thérapie à la GnRH pulsatile a diminué la connectivité neuronale au repos du réseau reliant l'hippocampe et l'amygdale, connue pour être exacerbée chez les personnes porteuses de trisomie 21 et pour être impliquée dans les phénomènes d'anxiété, alors qu'elle a augmenté la connectivité fonctionnelle au repos de larges régions du cortex cérébral comprenant les réseaux reliant les aires visuelles et sensorimotrices qui sont connus pour être peu actifs dans le contexte de la trisomie 21, à des niveaux proches de ceux observés dans la population générale (12) (Figure 3).

En conclusion, le contrôle et le maintien de la production de GnRH par l'hypothalamus semble jouer un rôle critique dans le développement et la maturation du cerveau et dans le développement des fonctions cognitives. Même s'il est important d'attendre les résultats des futurs essais randomisés, contrôlés contre placebo, en double aveugle et multicentrique avant d'en tirer des conclusions définitives, l'administration thérapeutique de GnRH pulsatile paraît être prometteuse pour améliorer les déficits cognitifs dans le cadre de ce syndrome, mais pourrait aussi être utilisée pour mobiliser la réserve cognitive dans le cadre de certaines démences, telles que celles de type Alzheimer ou Parkinson (15).

Vincent.prevot@inserm.fr

Références

- (1) Kuirri-Hanninen T, Sankilampi U, & Dunkel L. (2014) *Horm Res Paediatr* 82, 73-80.
- (2) Casoni F & al. (2016) *Development* 143: 3969-3981.
- (3) Boehm U & al. (2015) *Nat Rev Endocrinol* 11: 547-564.
- (4) Prevot V & al. (2018) *Endocr Rev.* 39:333-368.
- (5) Herbison AE. (2020) *Front Neuroendocrinol* 57,100837.
- (6) Prevot V. In: Plant TM, and Zeleznik J eds. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. New York: Elsevier; 2015:pp 1395-439.
- (7) Francois CM & al. (2017) *Sci Rep* 7, 46222.
- (8) Chachlaki K & al. (2022) *Sci Transl Med.* 14, eabh2369.
- (9) Pellegrino G & al. (2021) *Nat Neurosci.* 24,1660-1672.
- (10) Delli V & al. (2023) *Free Radic Biol Med.* 194, 199-208.
- (11) Messina A & al. (2016) *Nat Neurosci* 19, 835-844.
- (12) Manfredi-Lozano M & al. (2022) *Science* 377, eabq4515.
- (13) Spatzza J & al. (2013) *Pharmacol Rev* 65, 90-104.
- (14) Hoffman AR, & Crowley WF, Jr. I (1982) *N Engl J Med* 307,1237-1241.
- (15) Prevot V, Tena-Sempere M, & Pitteloud N (2023) *J Clin Endocrinol Metab.* 108, 2747-2758.
- (16) Chachlaki K, Garthwaite J, & Prevot V. (2017) *Nat Rev Endocrinol* 13, 521-535.

Semaine du Cerveau

Edition 2023 : une programmation riche et variée

ARMELLE RANCILLAC et FRANCOIS TRONCHE

2023 fut marquée par une programmation riche et variée, avec une volonté pour les organisateurs et organisatrices de la Semaine du Cerveau, d'aller à la rencontre d'un public parfois éloigné des milieux de la recherche.

L'édition 2023 de la Semaine du Cerveau s'est encore distinguée par une programmation captivante. Grâce à l'engagement des 25 comités locaux et plus de 700 bénévoles, les acteurs du monde de la recherche incluant les doctorants, postdoctorants, ingénieurs et chercheurs ont pu interagir avec le grand public sous différents formats, des plus classiques, comme lors de conférences, aux plus originaux, comme peut-être cette année « *Cerveaux en boutique* ». Ce format inédit, a permis aux passants parisiens de la rue Mouffetard de s'arrêter dans différentes boutiques et bibliothèque, où un scientifique présentait son thème de recherche, en accord avec la thématique du lieu. Ce format a permis de toucher des publics parfois réticents à fréquenter les institutions académiques.

La diversification des formats, des thèmes et des lieux a permis d'aller à la rencontre d'un plus large public. Cette année, fut marquée par de nombreux temps forts, comme la conférence-concert « *Lorsque la musique fait swinguer les neurones* » à Lyon, les conférences « *À quoi pensent les bébés ?* » à Nîmes, « *Entre raisin et raison : le goût du vin est-il dans la tête ?* » à Toulouse, ou la table-ronde autour de « *IA et psychiatrie : des réseaux de neurones dans la compréhension des troubles mentaux* » à Poitiers. Nombre de ces événements sont disponibles en replay sur le site de la Semaine du Cerveau.

La Semaine du Cerveau c'est aussi de nombreuses animations scolaires, des visites de laboratoire, des cafés des sciences, des spectacles vivants, des projections de films. Même s'il nous faut encore trouver de nouveaux financements, l'objectif pour 2024 est de maintenir un programme scientifique de haute qualité, fondamental pour la réussite de l'événement.

C'est une occasion unique de rencontres et de discussions entre scientifiques et grand-public et, pour celui-ci, d'explorer les laboratoires, d'appréhender la démarche scientifique et d'en apprendre plus sur le cerveau. Cette semaine gratuite est rendue possible grâce à la contribution de la communauté scientifique et de nos partenaires fidèles, tant institutionnels qu'associatifs et privés.

Un remerciement chaleureux est adressé à toutes celles et tous ceux qui partagent leur temps et leur passion, sans oublier Clémence Fouquet et Alice Lemaire de la Société des Neurosciences qui œuvrent aussi bien dans les coulisses de l'organisation que sur les réseaux sociaux pour faire vivre cette Semaine !

Rendez-vous du 11 au 17 mars 2024 pour la prochaine et 26^{ème} édition, avec une séance inaugurale sur l'addiction le 4 mars à Bordeaux ! #SdC2024

armelle.rancillac@college-de-france.fr
francois.tronche@sorbonne-universite.fr



De l'hypothèse inflammatoire de la dépression vers les traitements immunomodulateurs pour une médecine de précision en santé mentale

BRUNO AOUIZERATE^{1,2} & LUCILE CAPURON²

1Centre de référence régional des pathologies anxieuses et de la dépression, Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

2Laboratoire Nutrition et Neurobiologie intégrée (UMR INRAE 1286), Université de Bordeaux, Bordeaux



L'inflammation contribue au développement de la dépression et à sa résistance thérapeutique, soulignant l'intérêt des thérapies immunomodulatrices chez les patients identifiés sur la base de biomarqueurs valides, de façon à promouvoir une médecine de précision en santé mentale.

La dépression, un véritable enjeu de santé publique

Le trouble dépressif caractérisé (TDC) compte parmi les pathologies psychiatriques les plus fréquentes avec une prévalence sur la vie entière de l'ordre de 16% en population générale (1). En d'autres termes, près d'une personne sur six dans le monde a souffert, souffre ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie. Son évolution est habituellement récidivante, voire chronique dans 50-80% des cas (1). Le TDC multiplie par plus de vingt le risque de décès par suicide, au-delà de l'importante morbi-mortalité liée aux comorbidités non-psychiatriques (obésité, diabète, affections cardiovasculaires, etc.) (1). D'intensité modérée dans 50% des cas, voire sévère dans 30% des cas, il est responsable d'une altération profonde du fonctionnement du patient au quotidien, avec un lourd

impact sur la qualité de vie familiale, sociale ou professionnelle (1). Il cause un fort absentéisme au travail entraînant une perte significative de productivité, évaluée à 36,6 milliards de dollars/an aux Etats-Unis (1). Les projections de l'OMS amènent à considérer le TDC comme la 1^{ère} cause d'incapacité à l'horizon 2030. En dépit des progrès réalisés ces dernières décennies, que ce soit dans le champ de la psychopharmacologie avec l'avènement de nouvelles molécules à visée antidépressive, ou dans le domaine des psychothérapies avec une offre de prise en charge de plus en plus riche, un tiers des patients déprimés ne répondent pas aux stratégies standards de traitement, associant classiquement antidépresseur et psychothérapie (1). Sur la base de ces observations, il est indispensable de mieux appréhender les

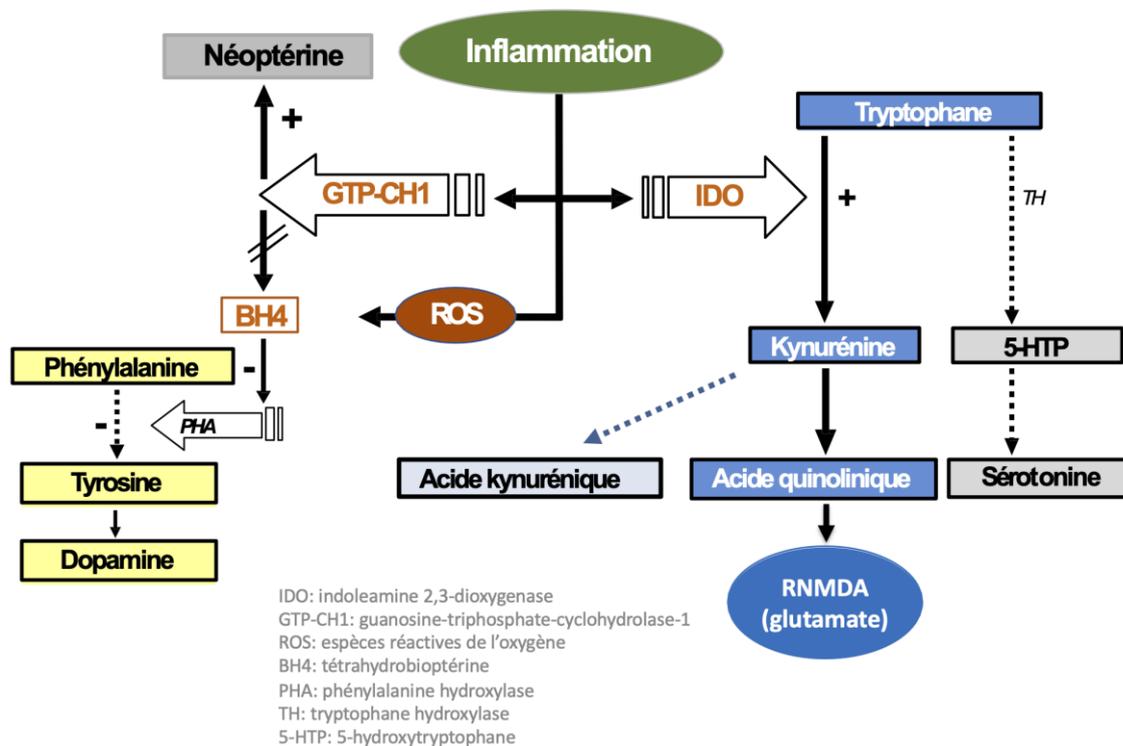


Figure 1. Inflammation et voies enzymatiques cibles [adapté de Capuron et al. 2011 (3)]

IDO (indoleamine 2,3-dioxygénase). Activation de la voie de la kynurénine induite par l'inflammation, conduisant à la production excessive de dérivés neurotoxiques comme l'acide quinolinique (agoniste des récepteurs NMDA du glutamate), au détriment de la synthèse i) de sérotonine à partir du tryptophane, son précurseur, et ii) d'acide kynurénique (antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate), aux propriétés neuroprotectrices.

GTP-CH1 (guanosine-triphosphate-cyclohydrolase-1). Déficit en BH4 (tétrahydrobioptérine, cofacteur de la phénylalanine hydroxylase), induit par l'inflammation, conduisant à une dégradation de la synthèse de tyrosine, le précurseur de la dopamine.

déterminants physiopathologiques du TDC qui sous-tendent, d'une part, l'apparition de la maladie et son expression clinique, et d'autre part, la non-réponse aux traitements antidépresseurs. C'est dans ce contexte qu'une attention toute particulière a été portée par notre groupe au rôle des mécanismes immuno-inflammatoires. En effet, au-delà des études épidémiologiques rapportant la haute fréquence des symptômes dépressifs au cours des maladies inflammatoires chroniques ou auto-immunes (2), les travaux initiaux que nous avons menés, relatifs à l'utilisation de l'interféron (IFN)- α , cytokine pro-inflammatoire, dans la prise en charge thérapeutique des hépatites B, C, du mélanome malin ou de certains lymphomes, ont permis de montrer que ce traitement

engendre l'émergence de manifestations dépressives dans 30-50% des cas (2). Des liens ont alors été établis entre inflammation et vulnérabilité dépressive.

Que sait-on aujourd'hui de l'inflammation en tant que mécanisme physiopathologique de la dépression ?

Sur la base d'études de cohortes récemment menées en population générale, la présence de marqueurs biologiques d'inflammation, et notamment une augmentation des concentrations périphériques de la protéine C-réactive (CRP), protéine fabriquée par le foie en condition inflammatoire, a été associée à un risque accru de survenue de symptômes dépressifs, et à leur pérennisation (2). Dans le prolongement de ces observations, plusieurs méta-analyses ont révélé une élévation des niveaux circulants de CRP, et de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine (IL)-6 ou le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , chez les patients déprimés (2). Cette inflammation vient altérer le fonctionnement du système glutamatergique, se reflétant par une augmentation des concentrations de glutamate au sein des ganglions de la base chez les patients déprimés présentant un état inflammatoire (2). Il en est de même des systèmes monoaminergiques intéressants notamment la sérotonine et la dopamine,

avec un impact négatif de l'inflammation sur leur activité (Figure 1) (3). L'inflammation induit un déficit de synthèse de la sérotonine à partir de son précurseur, le tryptophane, qui se voit, en effet, préférentiellement transformé, via l'induction de l'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), en kynurénine. Ce mécanisme conduit à la production de dérivés neurotoxiques comme l'acide quinolinique par la microglie au détriment de celle de composés neuroprotecteurs tels que l'acide kynurénique par les astrocytes (3). Nous avons pu mettre en évidence chez les patients traités par IFN- α développant des symptômes dépressifs, une diminution des concentrations périphériques de tryptophane qui ont été corrélées à l'intensité de la tristesse, de l'anxiété et des perturbations cognitives (diminution de l'aptitude à se concentrer, à mémoriser et à décider) (2). Nous avons également observé chez les patients souffrant d'obésité connue pour générer une inflammation chronique de bas grade, une réduction des niveaux plasmatiques de tryptophane et de sérotonine, contrastant avec une augmentation en périphérie du rapport kynurénine/tryptophane, témoignant d'une activité IDO plus marquée (2). Ces mêmes anomalies ont été rapportées chez les patients déprimés au profil inflammatoire, montrant de surcroît une diminution du rapport acide kynurénique/acide quinolinique mesuré dans le plasma. L'inflammation conduit aussi à une altération fonctionnelle de la voie enzymatique de la guanosine-triphosphate-cyclohydrolase-1 (GTP-CH1), concourant à un déficit en tétrahydrobioptérine (BH4), cofacteur de la phénylalanine hydroxylase assurant la conversion de la phénylalanine en tyrosine, précurseur de la dopamine (3). Il a été ainsi retrouvé chez les sujets âgés montrant des signes biologiques d'inflammation une augmentation du rapport phénylalanine/tyrosine en périphérie, témoignant d'une moindre transformation de la phénylalanine en tyrosine (3). Cette même observation a été faite chez les patients sous IFN- α avec une réduction des concentrations de dopamine ou de son principal catabolite, l'acide homovanillique (HVA) dans le liquide-céphalo-rachidien (2). De plus, l'inflammation abaisse la sensibilité à la récompense (2) en association avec une diminution du turnover de la dopamine au niveau des ganglions de la base (2). L'ensemble de ces perturbations fonctionnelles ciblant le système dopaminergique permettent d'expliquer que cette dépression associée à l'inflammation soit plutôt marquée par une anhédonie, une baisse de motivation, une intense fatigue et un fort ralentissement moteur, comme nous l'avons observé chez les patients traités par IFN- α ou souffrant d'obésité (2). **Ces travaux soulignent donc l'importance de l'inflammation dans la pathogénie du TDC, de par son impact sur**

un certain nombre de systèmes de neurotransmission et/ou neuromodulation clés, conférant au tableau clinique des caractéristiques spécifiques.

Que sait-on aujourd'hui de l'inflammation en tant que mécanisme physiopathologique de la résistance aux antidépresseurs ?

Des travaux récents suggèrent que l'inflammation pourrait participer à la résistance thérapeutique dans le TDC (2). En effet, les niveaux plasmatiques de CRP ou de cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-6 et le TNF- α , sont plus élevés, avec une plus grande activité IDO mesurée en périphérie, avant instauration d'un traitement antidépresseur chez les patients déprimés considérés comme non-répondeurs, comparés aux répondeurs (2). L'escitalopram, un antidépresseur de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) perd ainsi toute efficacité chez les sujets déprimés présentant un état inflammatoire (2). D'autres données indiquent une expression plus forte du gène codant pour le TNF- α (4), ainsi que des concentrations périphériques plus importantes de ses récepteurs solubles chez les patients déprimés non-répondeurs (5). **Ces études font donc des mécanismes inflammatoires une cible thérapeutique potentielle pour ces formes de dépression résistantes aux antidépresseurs.**

Que sait-on aujourd'hui de l'inflammation en tant que cible thérapeutique potentielle dans la dépression ?

Plusieurs travaux ont étudié les effets antidépresseurs de divers agents pharmacologiques qui agissent en bloquant les processus inflammatoires. Ainsi, les sujets déprimés avec inflammation, non-répondeurs aux antidépresseurs ont trouvé bénéfice auprès des traitements anti-inflammatoires basés sur la prescription de l'acide acétyl-salicylique (160 mg/j) ou du celecoxib (400 mg/j), connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires, avec des liens établis entre la réduction des concentrations circulantes d'IL-6 et l'amélioration clinique (2). L'utilisation de l'infliximab, anticorps monoclonal neutralisant les effets pro-inflammatoires du TNF- α , a aussi montré des effets thérapeutiques favorables chez les sujets déprimés au profil inflammatoire (2), au même titre que la minocycline, antibiotique de la famille des tétracyclines, utilisée à la dose de 200 mg/j et pourvue d'une activité anti-inflammatoire (6). Elle inhibe en effet l'activation des

macrophages, cellules de l'immunité innée, ainsi que l'expression d'IDO en contexte inflammatoire (6). La kétamine (0,5 mg/kg) pourvue par elle-même de propriétés anti-inflammatoires (7), venant alors contrecarrer les effets pro-glutamatergiques de l'inflammation (2), est aujourd'hui proposée parmi les agents anti-glutamatergiques pour prendre en charge ces formes de dépression résistantes aux antidépresseurs classiques. Dans le même temps, les psychédéliques au premier rang desquels la psilocybine qui, en tant qu'agoniste des récepteurs 5HT_{2A} de la sérotonine, est susceptible de moduler la réponse inflammatoire (8), ont montré des résultats bénéfiques chez les patients déprimés résistants aux traitements usuels (9). Enfin, de par les liens aujourd'hui clairement établis entre les régimes alimentaires déséquilibrés, pauvres en acides gras polyinsaturés du type oméga-3, et la dégradation de la santé mentale, des interventions suppléatives à base d'oméga-3 connus pour leurs effets anti-inflammatoires ont été testées. Nous avons pu observer que leurs concentrations périphériques sont clairement abaissées chez les patients déprimés non-répondeurs aux ISRS (10) (Figure 2). Ces interventions reposant notamment sur l'apport d'acide eicosapentaénoïque (1g/j) s'avèrent réduire la sévérité des manifestations cliniques, notamment chez les sujets déprimés présentant une élévation combinée de plusieurs marqueurs inflammatoires en périphérie, comme la CRP et l'IL-6 (11). **Cette recherche thérapeutique issue de la connaissance physiopathologique que nous avons des relations entre inflammation et dépression, pourrait finalement ouvrir les portes d'une médecine de précision en santé mentale.**

L'inflammation en tant que biomarqueur peut-elle servir à l'avenir à promouvoir une médecine de précision en santé mentale ?

L'ensemble de ces données expérimentales plaide en faveur de l'implication des mécanismes immuno-inflammatoires dans la physiopathologie du TDC, en favorisant la survenue, et en conférant aux démarches thérapeutiques classiquement utilisées une moindre efficacité. Elles suggèrent l'intérêt des stratégies thérapeutiques à visée anti-inflammatoire dans la prise en charge du TDC, encore qu'elles ne se montrent réellement utiles que chez les patients déprimés

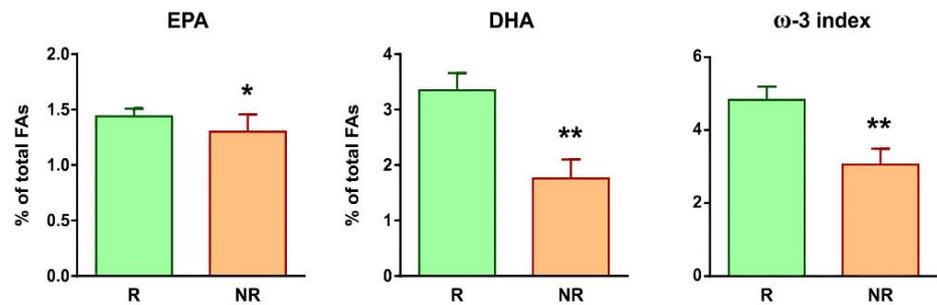


Figure 2. Oméga-3 et réponse aux antidépresseurs [adapté de Cussotto et al., 2022 (10)]

Les concentrations périphériques en oméga-3, en particulier l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), de même que l'index oméga-3 (ω -3 index, basé sur la mesure de la teneur combinée en EPA et DHA dans la membrane des globules rouges, exprimée en pourcentage du total des acides gras), évalués avant la mise sous antidépresseur sont abaissés chez les patients définis comme non-répondeurs à ce traitement. FAs : Fatty acids (acides gras) ; R : patients répondeurs ; NR : patients non répondeurs.

présentant un état d'inflammation chronique de bas grade. Elles soulèvent alors l'importance de procéder à une caractérisation rigoureuse des sujets déprimés à l'aide d'une évaluation exhaustive et multi-dimensionnelle pour l'identification de sous-groupes homogènes de patients sur la base de biomarqueurs valides, incluant notamment ceux associés à l'inflammation. Cette démarche de recherche permettra de développer des approches thérapeutiques ciblées, parfaitement adaptées aux caractéristiques cliniques (symptômes/dimensions), biologiques (marqueurs inflammatoires, métaboliques, etc.) et environnementales (habitudes alimentaires notamment) des patients souffrant de TDC. Elle devrait contribuer à terme à promouvoir une véritable médecine de précision dans le champ de la santé mentale, destinée à offrir le « bon traitement au bon patient » pour une meilleure pratique clinique au quotidien. Cette stratégie conduira à réduire le lourd fardeau que représentent les maladies psychiatriques dont le TDC pour les patients qui en souffrent, sans omettre le coût élevé qu'elles constituent, que ce soit au niveau socio-économique ou sociétal.

bruno.aouizerate@u-bordeaux.fr

lucile.capuron@inrae.fr

Références

- (1) Delhayé, D. et al., Dépression résistante, ses déterminants et prise en charge. Dans : *Les maladies dépressives (3^{ème} ed.)*, E. Haffen, F. Bellivier, Lavoisier Médecine Sciences, 2018, chapitre 27, pp. 262-275.
- (2) Aouizerate, B. et al. Inflammatory bases of neuropsychiatric symptom domains: Mechanisms and Specificity. In: *Immuno-Psychiatry. Facts and prospects*. M. Berk, M. Leboyer, I. Sommer, Springer Nature, 2021, chapter 20, pp. 335-353.
- (3) Capuron, L. et al. 2011. *Biol Psychiatry* 70, 175-182.
- (4) Cattaneo, A. et al. 2013. *Neuropsychopharmacology* 38, 377-385.
- (5) Haroon, E. et al. 2018. *Psychoneuroendocrinology* 95, 43-49.
- (6) Nettis, M.A. et al. 2021. *Neuropsychopharmacology* 46, 939-948.
- (7) Kopra, E. et al. 2021. *J Psychopharmacol* 35, 934-945.
- (8) Flanagan, T.W. & Nichols, C.D., 2018. *Int Rev Psychiatry* 30, 363-375.
- (9) Goodwin, G.M. et al. 2022. *N Engl J Med* 387, 1637-1648.
- (10) Cusotto, S. et al. 2022. *Depress Anxiety* 39, 407-418.
- (11) Rapaport, M.H. et al. 2016. *Mol Psychiatry* 21, 71-79.