



Implication de la neurogenèse hippocampique adulte et du stress prénatal dans la vulnérabilité à développer des altérations mnésiques associées au trouble de stress post-traumatique dans un modèle murin

Mohamed-Lyes Kaci

► To cite this version:

Mohamed-Lyes Kaci. Implication de la neurogenèse hippocampique adulte et du stress prénatal dans la vulnérabilité à développer des altérations mnésiques associées au trouble de stress post-traumatique dans un modèle murin. Neurosciences. Université de Bordeaux, 2023. Français. NNT : 2023BORD0422 . tel-04498549

HAL Id: tel-04498549

<https://theses.hal.science/tel-04498549>

Submitted on 11 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ
SPÉCIALITÉ NEUROSCIENCES

Par Mohamed-Lyès KACI

**Implication de la neurogenèse hippocampique
adulte et du stress prénatal dans la
vulnérabilité à développer des altérations
mnésiques associées au trouble de stress
post-traumatique dans un modèle murin**

Sous la direction de : Muriel KOEHL

Soutenue le 13/12/2023

Membres du jury :

Pr. Patricia GASPAR	Sorbonne-Université, France	Rapportrice
Pr. René HEN	Columbia University, USA	Rapporteur
Pr. Catherine BELZUNG	Université de Tours, France	Examinatrice
Dr. Guillaume FERREIRA	Université de Bordeaux, France	Président du Jury
Dr. Pierre GAGNEPAIN	Université de Caen, France	Examineur
Dr. Muriel KOEHL	Université de Bordeaux, France	Directrice de thèse
Dr. Nora ABROUS	Université de Bordeaux, France	Invitée
Pr. Aline DESMEDT	Université de Bordeaux, France	Invitée

À mon tonton

À Anass, Massinissa, Raïs, Zahia et Nala

*« Avant ça mangeait avec les doigts,
Aujourd'hui ça réclame des couteaux et des fourchettes »*

a dit un jour une grande femme kabyle

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury qui ont accepté d'évaluer mes travaux de thèse, en particulier mes rapporteurs les Prs. Patricia Gaspar et René Hen.

Merci à Patricia -et désolé d'avoir échoué de peu la course contre la montre ! Nos échanges ont été particulièrement intéressants lors de notre rencontre à Bordeaux, et je suis très heureux de vous savoir avec nous pour ce rendu final.

Merci à René d'avoir accepté d'évaluer non pas une, mais bien deux thèses en l'espace de deux jours. Vos travaux ont grandement influencé les nôtres, et je suis très honoré que vous fassiez partie de ce jury.

Merci également à mes examinateurs, les Drs. Guillaume Ferreira et Pierre Gagnepain, ainsi que la Pr. Catherine Belzung.

Merci à Guillaume, de toujours accepter nos sollicitations. Muriel m'avait prévenu que tu étais dans tous les jurys de Bordeaux, et après ma mi-thèse j'ai compris pourquoi. Merci infiniment.

Merci à Pierre, d'apporter un point de vue un peu plus « humain » à ces travaux -non pas que les autres membres du jury soient des monstres mais plutôt dans le sens scientifique du terme. J'ai particulièrement apprécié les moments d'échanges scientifiques mais aussi plus personnels que l'on a pu avoir à différents congrès, et je suis naturellement heureux que tu aies accepté d'évaluer ces travaux.

Enfin, comment ne pas réserver un merci tout particulier pour Catherine, qui a grandement contribué au fait que je réalise cette thèse. Merci infiniment pour votre bienveillance naturelle et vos mots toujours très touchants. Merci de m'avoir accompagné du stage de master 1 jusqu'au début de cette thèse et plus encore. Mais merci surtout pour l'enseignante que vous avez été, et qui a grandement contribué à mon attrait pour les neurosciences (et les sciences cognitives !).

Je remercie bien évidemment Muriel, ma directrice de thèse, pour ces 4 années que l'on a passées ensemble. On aura vécu de nombreuses aventures, et ces quelques mots ne suffiront pas à tout résumer, mais je te remercie infiniment de m'avoir toujours accompagné tout au long de cette thèse. L'aspect scientifique a été bien évidemment important et j'ai énormément appris avec toi tant sur le plan expérimental, que sur le raisonnement scientifique. Mais l'aspect humain l'a été encore plus, et a contribué à ce que toute cette thèse se déroule sans aucun souci de ce côté-là et toujours dans la bonne humeur. On avait de toute façon d'autres « soucis » à gérer, mais là encore tu m'as poussé à ne jamais désespérer, et les efforts auront fini par payer je l'espère ! Jusqu'au bout tu auras veillé à ne jamais me mettre la pression, et au contraire à dédramatiser et relativiser dans les moments où je devenais fou (y compris à la fin de la rédaction de cette thèse !). Merci pour tout, vraiment.

Merci également à Nora, qui nous aura toujours poussé à donner le meilleur de nous-mêmes. Merci pour votre franchise et votre gentillesse, merci pour tous les moments personnels passés en dehors du labo. Merci aussi de nous avoir envoyé dans plein de pays différents pour participer à des congrès, je suis conscient que c'est une chance que l'on a eue, et ces expériences nous ont souvent redonné un coup de boost moral (surtout l'Hôtel Palace de Dubrovnik, vraiment un niveau de « sciences » incroyable !).

Merci à Nicolas et à Pierre, mes deux frères de thèse qui ont contribué à faire de cette aventure un moment plus qu'agréable. Merci pour tous les délires, les jeux, les blagues, les bagarres et les défis bizarres. Je pense sincèrement que l'on n'aurait pas pu mieux se trouver, et je redoute déjà le moment où on sera séparé car je sais qu'il sera très difficile de retrouver cette alchimie (vous avez vu le poète un peu). Il n'y a jamais eu aucune gêne entre nous pour se dire tout et n'importe quoi (surtout n'importe quoi n'en déplaît aux jaloux). Merci à tous les deux, merci Nico pour ton mauvais fond permanent qui m'a bien diverti, merci Pierre d'avoir été mon stagiaire au début de ma thèse. J'aurais tant d'autres choses à dire, mais déjà j'ai une très mauvaise mémoire comme vous le savez, et surtout, comme le disait le grand poète José Mourinho « I prefer really not to speak. If I speak I am in big trouble... and I don't want to be in big trouble ».

Merci à Justine, notre demi-sœur de thèse (on le sait que ton cœur est du côté de la team Abrous ne t'en fais pas !). Merci pour tous les moments où tu penses à venir prendre des nouvelles et nous apporter des petites gourmandises !

Merci à Carolina, la petite dernière à qui je souhaite tout le meilleur ! Merci à Estelle qui deviendra aussi une sœur de thèse j'en suis persuadé. Merci à tous les « jeunes » qui sont passés dans l'équipe et qui auront grandement contribué à la bonne ambiance du labo au cours de ces années de thèse. En particulier merci à Vasika et Léa pour l'année qui vient de se terminer. Merci à Loreen qui aura partagé un long moment avec nous et qui fera toujours partie de la team, j'ai hâte que tu reviennes nous raconter toutes tes aventures. Merci à Anaïs, on a enfin réussi à se débarrasser de toi et t'envoyer loin ! Je te souhaite plein de réussite pour la suite (mais arrête de sécher les cours par pitié).

Je dois remercier tout particulièrement ma partenaire de manip, Julie. Ces résultats sont aussi en partie les tiens, merci pour toute l'aide que tu m'as apportée, mais surtout merci pour toutes les barres qu'on a tapées ensemble du début à la fin, vraiment, comme pour Nico et Pierre, je pense que je n'aurais pas pu espérer tomber sur mieux que toi ! Le J c'est le S !

Je remercie bien sûr toutes les personnes de l'équipe que je n'ai pas encore citées, notamment Emilie pour ta bonne humeur contagieuse, ainsi que Vanessa et Fanny, sans qui le labo ne pourrait pas tourner.

Je remercie aussi l'équipe d'Aline Desmedt, Aline bien sûr pour la confiance donnée à ce projet, mais aussi Azza et Eva qui m'ont tout appris de l'optogénétique et du modèle, ainsi que Sophie pour tous ses conseils et toute la corticostérone que j'ai « emprunté » !

Je dois bien sûr remercier tout le personnel du Neurocentre Magendie qui contribue au bon fonctionnement de cet institut. Un merci tout particulier à Dania, la meilleure organisatrice de missions, merci d'être toujours souriante et de penser à tout pour « tes poulets », et à Cédric, le meilleur animalier au monde qui pense également toujours à tout, qui est toujours très arrangeant et disponible et sans qui nos travaux en animalerie seraient bien plus complexes, donc merci pour tout.

Merci bien sûr à tous les copains et copines du Neurocentre avec qui on aura bien rigolé : Pierre-Louis et Imane (ma team fentanyl), Dana, Stéphane, Yoni Coudrec (mon khouya, un artiste incompris...), Claudia, Céline (alias le plus beau sourire sur une photo d'équipe), et enfin Maria (merci de partager ta passion pour les histoires glauques mais surtout merci pour ces dernières semaines où tu prenais tout le temps de nos nouvelles). Merci à tous ceux que je n'ai pas cité, il y en a plein d'autres encore.

Je remercie tous mes amis, qui m'ont soutenu au cours de ces 4 dernières années, ce n'est pas ces quelques lignes qui suffiront à dire tout ce que je pense d'eux mais ils le savent déjà très bien (on se sait). Vous avez continué de toujours prendre des nouvelles quand parfois je n'en donnais pas, et pour ça je vous dis « Emile Zola a dit J'accuse, moi je dis je m'excuse ». Et en plus j'ai bien remarqué tous les petits messages et appels de soutien qui se sont intensifiés pendant ce mois d'écriture, vous êtes vraiment tous des boss ! Merci à mes 100 des 100 de la veine, Edgar, Sarah, Agathe, Pierr... OUAIS SANCHOOO, Florian, Mégane, Charlotte. Merci à mes frères de toujours Thomas, Kévin, Célestin et Eddy qui m'a donné de précieux conseils pour l'écriture de cette thèse, comme de bien écrire le titre en gros ou de ne pas oublier les numéros de page, merci champion.

Enfin, je remercie toute ma famille, sans qui tout cela n'a aucune importance. Merci à celle qui a subi tous les petits sacrifices de cette thèse sans jamais se plaindre, Camille cette thèse est aussi la tienne. Je ne vais pas trop m'étaler au risque de me faire terminer par la suite, mais je dédie cette thèse aux personnes susnommées : Amal, Nawel, Fayçal, Mohamed, Sofiane. Merci à mes parents que j'aime et à qui revient tout le mérite de cette thèse. À mon père qui va enfin pouvoir arrêter de me demander si « ça se passe bien l'école ? ». À ma mère, qui va pouvoir faire sa tête de fierté partout, profite c'est cadeau (cheh).

Mais surtout, surtout, surtout, à ceux qui ont grandement contribué à notre bonheur pendant ces dernières années : Anass *mon petit pote*, Massi *ma racaille*, Raïs *ma petite crevette*, Zazou *ma princesse belle-gosse* et Nala *ma boulette*.

Merci

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

Publications

Rajendran S.*, **Kaci M.-L.***, Ladeveze E., Abrous D.N., Koehl M. Prenatal stress programs behavioral pattern separation in adult mice – bioRxiv (2022) doi 10.1101/2022.01.10.475616

Kaci M.-L., Ducourneau E., Beros J., Mequinion M., Farrugia F., Mallet J., Demedt A., Abrous D.N., Koehl M. Adult-born dentate granule neurons promote resilience to PTSD-like memory in mice – *en preparation*

Kaci M.-L., Bouarab C., Mequinion M., Farrugia F., Demedt A., Abrous D.N., Koehl M. Optogenetic stimulation of adult-born hippocampal neurons prevents PTSD-like memory deficits induced by prenatal stress in mice – *en preparation*

Communications orales

Kaci M.-L. 2022 - “Early programming of psychopathologies by prenatal stress”. Symposium “Early life adversity and mental health: how does early environment get under the skin?”, Bordeaux Neurocampus, Bordeaux, France

Kaci M.-L. 2022 - “Prenatal stress increases vulnerability to PTSD-like memory”. Symposium “Contribution of early-life stress to the development of psychiatric disorders”. 8th Mediterranean Neuroscience Society (MNS), Dubrovnik, Croatie

Kaci M.-L. 2022 – “Activating adult-born neurons prevents vulnerability to PTSD-like memory induced by prenatal stress”. 9^{ème} Symposium du Neurocentre Magendie, Bordeaux, France – *Présentation Flash*

Kaci M.-L. 2021 - “Expérimentation animale : quelles alternatives ?”. Débat organisé par le département des sciences biologiques et médicales, Université de Bordeaux, France

Kaci M.-L. 2021 – “Involvement of Adult Hippocampal Neurogenesis in PTSD-like memory formation”. GDR Mémoire, Mas de Saboth, France – *Présentation Flash*

Communications affichées

2023

Kaci M.-L., Méquinion M., Farrugia F., Abrous D.N., Desmedt A., Koehl M. “Hippocampal adult-born neurons’ activity during a traumatic event modulates the formation of PTSD-like memory in mice” – 10^{ème} Symposium du Neurocentre Magendie, Bordeaux, France

2022

Kaci M.-L., Ducourneau E.-G., Beros J., Farrugia F., Abrous D.N., Desmedt A., Koehl M. “Adult-born neurons in the hippocampus bidirectionally modulate PTSD-like memory formation in mice” - Society for Neuroscience 2022 (SfN), San Diego, Etats-Unis

Kaci M.-L., Bouarab C., Farrugia F., Abrous D.N., Desmedt A., Koehl M. "Contribution of adult hippocampal neurogenesis to prenatal stress-induced vulnerability to PTSD-like memory" - The Federation of European Neuroscience Societies Forum (FENS Forum), Paris, France

2021

Kaci M.-L., Bouarab C., Farrugia F., Abrous D.N., Desmedt A., Koehl M. "Prenatal Stress Increases Vulnerability to PTSD-like Memory"

- Bordeaux Neurocampus Day, Bordeaux, France
- European Brain & Behaviour Society (EBBS), Lausanne, Suisse

Kaci M.-L., Ducourneau E.-G., Beros J., Farrugia F., Abrous D.N., Desmedt A., Koehl M. "Involvement of adult hippocampal neurogenesis in memory disturbances associated with post-traumatic stress disorder" - Neurofrance, En ligne

RÉSUMÉ

Implication de la neurogenèse hippocampique adulte et du stress prénatal dans la vulnérabilité à développer des altérations mnésiques associées au trouble de stress post-traumatique dans un modèle murin

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est une pathologie neuropsychiatrique qui peut survenir suite à une expérience traumatisante. Contrairement à la perception courante qui associe le TSPT à une intensification excessive du souvenir traumatique, les patients manifestent en réalité un profil mnésique particulier. D'un côté, ils présentent en effet une hypermnésie émotionnelle pour certains détails sensoriels de l'événement, et de l'autre, une amnésie déclarative pour le contexte entourant cet événement. Ce profil mnésique semble central dans la pathologie, et des études récentes suggèrent que la déficience contextuelle pourrait être au cœur de la mémoire traumatique. Toutefois, les mécanismes neurobiologiques sous-jacents demeurent largement inexplorés.

Les neurones générés dans l'hippocampe au cours du processus de neurogenèse adulte (Neurogenèse Hippocampique Adulte, NHA) jouent un rôle essentiel dans la mémoire contextuelle, la séparation de pattern et la résilience au stress. Ces fonctions suggèrent un rôle potentiel de ces neurones dans les altérations mnésiques caractéristiques du TSPT. Nous avons donc tout d'abord testé l'hypothèse selon laquelle l'activité de ces neurones nouvellement formés était impliquée dans la formation de la mémoire traumatique. En combinant des techniques d'optogénétique avec un modèle murin permettant de distinguer le développement d'une mémoire de peur normale et adaptative de celui d'une mémoire de peur pathologique de type TSPT, nous avons démontré que l'activation ou l'inhibition de ces neurones prévenait ou induisait respectivement le développement d'une mémoire de type TSPT.

Chez l'humain, tous les individus exposés à des événements traumatiques ne développent pas de TSPT soulignant l'existence de facteurs de risque. Les expériences de vie précoce, y compris celles vécues *in utero*, ont une influence à long-terme sur le développement et les fonctions cérébrales. En particulier, il a été suggéré que le stress précoce pourrait augmenter la vulnérabilité à développer certaines pathologies neuropsychiatriques, mais les mécanismes sous-tendant cette vulnérabilité restent méconnus. De manière intéressante, l'exposition à un stress prénatal réduit la NHA chez la souris. Compte tenu de ces données et de nos découvertes sur le rôle de la NHA dans la mémoire traumatique, nous avons postulé d'une part que le stress prénatal pourrait augmenter la susceptibilité

à développer une mémoire traumatique, et d'autre part que la NHA était impliquée dans cette vulnérabilité. Nous avons tout d'abord confirmé la présence d'altérations comportementales liées à des fonctions sous-tendues par la NHA chez des souris ayant subi un stress prénatal, en utilisant deux tâches comportementales de séparation de pattern. Par la suite, en utilisant notre modèle de mémoire traumatique, nous avons observé que ces souris présentaient un profil mnésique typique du TSPT, et que l'activation optogénétique des neurones issus de la NHA pouvait prévenir l'apparition de ce profil au profit d'une mémoire de peur normale et adaptative.

En conclusion, ce travail de thèse met en évidence le rôle crucial des neurones hippocampiques générés à l'âge adulte dans la mémoire traumatique, et suggère qu'une altération de ce processus neurobiologique pourrait expliquer la vulnérabilité induite par le stress prénatal, ouvrant ainsi de nouvelles voies préventives et thérapeutiques pour le TSPT.

Mots clés : Neurogenèse adulte, TSPT, mémoire de peur, stress prénatal, hippocampe, comportement

ABSTRACT

Involvement of adult hippocampal neurogenesis and prenatal stress in vulnerability to develop memory disturbances associated with post-traumatic stress disorder in a mouse model

Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a neuropsychiatric condition that can develop after a traumatic experience. While PTSD is classically associated with an excessive intensification of the traumatic memory, patients actually exhibit a unique memory profile where both an emotional hypermnnesia for salient sensory cues and a declarative amnesia for the context surrounding the event coexist. This memory profile appears central to the pathology, and recent studies suggest that the contextual amnesia might be at the core of traumatic memory. However, the neurobiological mechanisms underlying this traumatic memory remain largely unexplored.

Neurons generated throughout adulthood in the hippocampus (Adult Hippocampal Neurogenesis, AHN) play a crucial role in contextual memory, pattern separation, and stress resilience. These functions suggest a potential role for these neurons in PTSD-like memory. Therefore, we tested the hypothesis according to which the activity of these adult-born neurons is involved in the formation of traumatic memory. Using optogenetics combined with a mouse model that differentiates the development of normal adaptive fear memory from that of pathological PTSD-like fear memory, we demonstrated that activating or inhibiting these neurons prevented or induced PTSD-like memory development, respectively.

In humans, not all individuals exposed to traumatic events develop PTSD, highlighting the existence of risk factors. Early life experiences, including those encountered *in utero*, have a lasting impact on brain development and functions. Notably, it has been suggested that early life stress might increase vulnerability to different neuropsychiatric disorders, but again the underlying mechanisms remain poorly known. Interestingly, exposure to prenatal stress reduces AHN in mice. Taken together with our findings on the role of AHN in traumatic memory, that led us to postulate on one hand that prenatal stress could heighten susceptibility to traumatic memory, and on the other hand that disturbances of AHN could be involved in such a vulnerability. We first validated the presence of behavioral changes linked to functions underpinned by AHN in mice subjected to prenatal stress using two pattern separation behavioral tasks. Subsequently, using our PTSD-like memory model, we found that these mice exhibited a mnemonic profile typical of PTSD, and that optogenetic activation of

hippocampal adult-born neurons could prevent the development of this profile in favor of a normal and adaptive fear memory.

In conclusion, this thesis work highlights the pivotal role of hippocampal neurons generated in adulthood in PTSD-like memory and suggests that they are a core neurobiological mechanism that could explain the increased vulnerability to PTSD induced by prenatal stress, thereby opening new preventive and therapeutic targets for PTSD.

Keywords: Adult neurogenesis, PTSD, fear memory, prenatal stress, hippocampus, behavior

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	16
LISTE DES ABBREVIATIONS	17
INTRODUCTION GÉNÉRALE	18
I. Le Trouble De Stress Post-Traumatique : Une Pathologie De La Mémoire.....	19
1. Historique	19
2. Critères de diagnostic.....	21
3. Altérations neurobiologiques associées au PTSD	23
3.1 Altérations structurelles	23
3.2 Altérations fonctionnelles.....	25
3.3 Altérations biologiques.....	26
4. D'une mémoire de peur adaptative... ..	30
4.1 Qu'est-ce que la peur ?.....	30
4.2 La mémoire de peur : cadre théorique.....	32
4.3 La mémoire de peur : cadre pratique	35
4.4 Les circuits de la peur	37
i. Amygdale.....	37
ii. Hippocampe.....	40
iii. Cortex Préfrontal Médian.....	42
5. ...À une mémoire de peur pathologique	45
5.1 Les modèles cognitifs de peur du PTSD	45
5.2 La mémoire traumatique au cœur du PTSD.....	48
5.3 Modéliser la mémoire traumatique	51
II. La Neurogenèse Hippocampique Adulte : Un Acteur Cellulaire De La Physiopathologie Du PTSD ?	55
1. La découverte de la neurogenèse adulte	55
1.1 De l'acceptation du phénomène... ..	55
1.2 ... à une nouvelle remise en question ?	57
2. Le Gyrus Denté : région neurogénique de l'Hippocampe	59
2.1 L'Hippocampe	59
i. Anatomie.....	59
ii. Connectivité.....	61
2.2 Le Gyrus Denté	63
i. Anatomie.....	63
ii. Connectivité.....	65
3. Mécanismes de la Neurogenèse Hippocampique Adulte	66
3.1 Des cellules souches neurales aux nouveaux neurones	66
3.2 Survie, intégration et maturation des nouveaux neurones.....	68
i. Survie et intégration.....	68
ii. Maturation	69

4.	De la Neurogenèse Hippocampique Adulte au PTSD : implications fonctionnelles	71
4.1	L'étude des fonctions des nouveaux neurones.....	71
4.2	La séparation de pattern.....	74
	<i>i. Définition et mise en évidence comportementale</i>	74
	<i>ii. Neurones adultes et séparation de pattern.....</i>	76
	<i>iii. Séparation de pattern et PTSD</i>	77
4.3	La mémoire contextuelle	79
4.4	La régulation émotionnelle.....	81
4.5	La régulation de l'activité du gyrus denté.....	83
III.	Le Stress Prénatal Comme Modèle De Vulnérabilité À La Mémoire Traumatique ?	86
1.	La notion de stress	86
2.	Stress et programmation neurodéveloppementale	88
2.1	Développement et périodes critiques	88
2.2	La programmation fœtale & développementale	90
3.	Stress de vie précoce : focus sur le Stress Prénatal	91
3.1	Généralités.....	91
3.2	Modifications neurobiologiques liées au stress prénatal	92
3.3	Modifications comportementales liées au stress prénatal.....	93
3.4	Mécanismes de programmation par le stress prénatal.....	94
4.	Stress Prénatal, Neurogenèse Hippocampique Adulte et PTSD	95
	OBJECTIFS	98
	RÉSULTATS	102
I.	Les Neurones Granulaires Générés À L'âge Adulte Sont Impliqués Dans La Formation De La Mémoire Traumatique	103
	Résumé Général	104
	Article 1	105
II.	Le Stress Prénatal Programme Les Capacités De Séparation De Pattern Chez La Souris	134
	Résumé Général	135
	Article 2	136
III.	La Stimulation Optogénétique Des Neurones Hippocampiques Nés À L'âge Adulte Préviend Le Développement D'une Mémoire De Type PTSD Induite Par Le Stress Prénatal	153
	Résumé Général	154
	Article 3	155
	DISCUSSION GÉNÉRALE	186
	BIBLIOGRAPHIE.....	199

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Le PTSD à travers l'histoire	20
Figure 2 Neurobiologie de la réponse de stress	27
Figure 3 La peur selon LeDoux (A) et Fanselow (B).....	32
Figure 4 Exemple de classification des différents types de mémoire (Squire).....	34
Figure 5 Paradigmes de conditionnement de peur	36
Figure 6 Connectivité des principaux noyaux amygdaliens	38
Figure 7 Homologie des circuits impliqués dans l'expression et l'inhibition de la peur chez l'humain et le rongeur.....	44
Figure 8 Modéliser et tester la mémoire traumatique	53
Figure 9 La formation hippocampique chez le rongeur	60
Figure 10 Les afférences parahippocampiques du gyrus denté	62
Figure 11 Connectivité intrinsèque et diversité cellulaire du gyrus denté	64
Figure 12 Connectivité des neurones granulaires du gyrus denté.....	65
Figure 13 Les étapes de la neurogenèse hippocampique adulte	67
Figure 14 Principales étapes du développement du système nerveux central chez le rat et l'humain	89
Figure 15 Modulation de l'activité des régions locales et étendues par les neurones granulaires nés à l'âge adulte	192

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACTH	Adénocorticotrophine ou AdrenoCorticoTropic Hormone
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AHN	Adult Hippocampal Neurogenesis
Axe HHS	Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
BA	Noyau Basal de l'amygdale
BLA	Noyau BasoLatéral de l'amygdale
BrdU	Bromo-2'-deoxyUridine
CA	Corne d'Ammon
CCAd	Cortex Cingulaire Antérieur dorsal
CEA	Noyau Centrale de l'amygdale
CEI	Noyau Centro-latéral de l'amygdale
CEL	Cortex Entorhinal Latéral
CEm	Noyau Centro-médian de l'amygdale
CEM	Cortex Entorhinal Médian
CIM-11	11 ^{ème} édition de la Classification Internationale des Maladies
Cort	Corticostérone
CPFm	Cortex PréFrontal médian
CPFvm	Cortex PréFrontal ventromédian
CPFvm	Cortex PréFrontal ventromédian
C-rep	Représentations contextuelles
CRH	Corticolibérine ou Corticotropin-Releasing Hormone
DCX	Doublecortine
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FH	Formation Hippocampique
GABA	Acide γ-AminoButyrique
GC	Glucocorticoïdes
GD	Gyrus Denté
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein
HPA axis	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis
IL	Cortex InfraLimbique
LA	Noyau Latéral de l'amygdale
N-adu	Neurones générés à l'âge adulte
NeuN	Neuronal nuclei
NHA	Neurogenèse Hippocampique Adulte
NMDA	Acide N-Méthyl-D-Aspartique
PL	Cortex Prélimbique
PTSD	Post-Traumatic Stress Disorder
RC	Réponse de peur Conditionnelle
SAM	Situationally Accessible Memory
SC	Stimulus Conditionnel
SI	Stimulus Inconditionnel
SP	Stress Prénatal
S-rep	Représentations Sensorielles
Tbr2	T-box brain protein 2
TSPT	Trouble du Stress Post-Traumatique
VAM	Verbally Accessible Memory
vmPFC	Cortex PréFrontal ventromédian

INTRODUCTION GÉNÉRALE

I. Le Trouble De Stress Post-Traumatique : Une Pathologie De La Mémoire

1. Historique

L'épopée de Gilgamesh est l'une des plus anciennes œuvres littéraires existantes (2200 av. J.-C.). Ce récit épique sumérien ne se contente pas de traiter des grands thèmes de la condition humaine tels que la vie, l'amitié ou la mort, mais il offre déjà un aperçu des répercussions psychobiologiques d'un traumatisme, esquissant ce qui pourrait être considéré comme les prémices symptomatiques de ce que l'on qualifierait aujourd'hui d'un Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT ou PTSD pour le terme anglais Post-Traumatic Stress Disorder que nous utiliserons dans ce manuscrit). Dans cette épopée, le personnage de Gilgamesh, confronté à la perte dévastatrice de son ami Enkidu, subit des changements comportementaux et est tourmenté par des souvenirs envahissants liés à cet événement traumatisant. D'autres traces peuvent être retrouvées dans les œuvres d'Homère, l'Illiade et l'Odyssée (800 av. J.-C.), où certains héros comme Achille ou Ulysse affrontent les séquelles psychologiques des conflits armés auxquels ils ont pris part, notamment à travers des souvenirs qui s'incrusteront dans leur esprit. Ces récits antiques mettent en lumière la compréhension ancienne, bien que non médicalisée, des répercussions émotionnelles et comportementales que peuvent avoir des expériences traumatisantes sur l'être humain (Kucmin *et al.*, 2016).

Les premières ébauches de descriptions scientifiques de ce trouble remontent aux guerres napoléoniennes (fin 18^{ème} et début 19^{ème} siècle), où l'expression 'syndrome du vent du boulet' est employée pour caractériser l'état mental des soldats ayant miraculeusement échappé à un boulet de canon. Il faudra attendre 1888 pour que le terme « névrose traumatique » soit introduit par le neurologue allemand Herman Oppenheim, qui cherchait à définir l'état psychologique des ouvriers ferroviaires, souvent victimes d'accidents à la fois spectaculaires et terrifiants. Parmi les symptômes, l'on retrouvait notamment des souvenirs intrusifs de l'évènement, des troubles du sommeil ou encore un ébranlement émotionnel. Pour la première fois, le terme traumatisme, venant du grec ancien *traumatismos* « action de blesser », est utilisé. Oppenheim y ajoute également une composante psychiatrique, en postulant que cette névrose résultait d'un « effroi tellement intense qu'il en résulte une altération psychique durable » (Chidiac and Crocq, 2010; Crocq, 2012).

Le 20ème siècle a, quant à lui, été marqué par des conflits armés et des destructions à grande échelle, entraînant des traumatismes multiples tant chez les combattants que les civils. Cette période a vu émerger une multitude de termes pour désigner ce qui pourrait être un seul et même trouble psychiatrique. Ainsi, des expressions comme « névrose de guerre » durant la guerre russo-japonaise, « shell-shock » (ou obusite) pendant la Première Guerre mondiale, « épuisement » au cours de la Seconde Guerre mondiale, et « névrose de guérilla » pendant les guerres d'Algérie et d'Indochine ont été introduites par divers neuropsychiatres. Ces termes visaient à caractériser les symptômes chroniques, souvent à apparition différée, manifestés par les soldats exposés aux horreurs de la guerre (Crocq and Crocq, 2000; Birmes *et al.*, 2003). Finalement, il aura fallu attendre 1980 et l'après-guerre du Vietnam où la multiplication des cas de 'post-Vietnam syndrome' pousse l'association américaine de psychiatrie à inclure officiellement ce trouble sous le nom de « Post-Traumatic Stress Disorder » dans la troisième édition de son DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Par la suite, les recherches effectuées sur les populations civiles, également victimes de traumatismes psychiques en temps de paix, ont permis d'affiner les critères diagnostics du PTSD dans les différentes versions du DSM. Aujourd'hui, la multiplication et la diversité des événements traumatiques, comme les attentats qui frappent nos sociétés, n'ont fait qu'accroître l'intérêt porté à cette pathologie (**Figure 1**). Le DSM-V lui a même consacré un chapitre spécifique, celui des troubles liés aux traumatismes et au stress, alors qu'il était précédemment classé dans la catégorie des troubles anxieux dans les éditions III et IV (American Psychiatric Association, 2013).

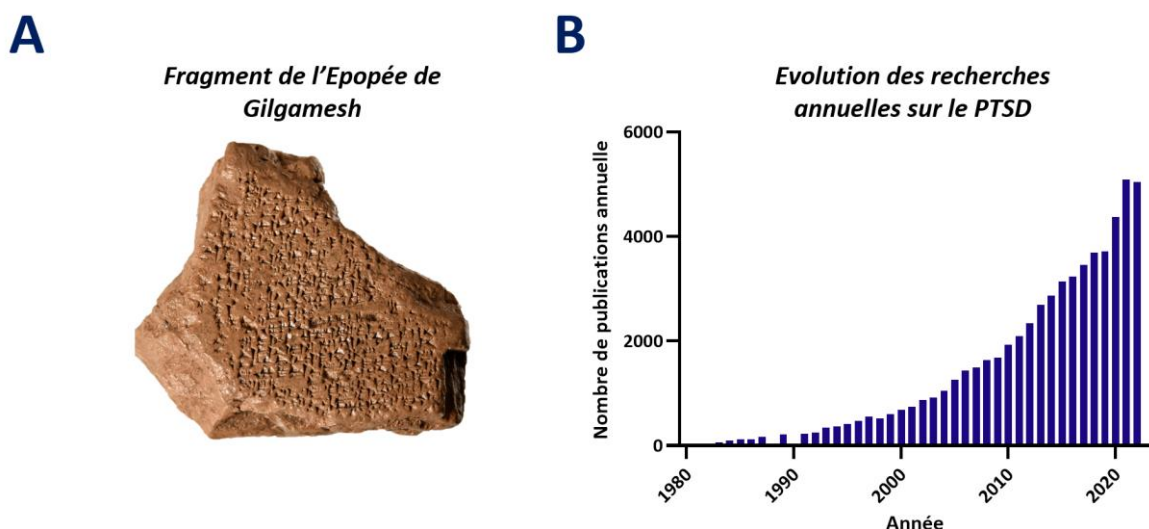


Figure 1 Le PTSD à travers l'histoire

(A) Fragment d'époque paléo-babylonienne de l'Epopée de Gilgamesh où l'on retrouve les premières descriptions écrites de troubles consécutifs à un événement traumatique ; (B) Nombre d'études par année portant sur le PTSD depuis sa classification officielle en 1980 d'après Pubmed.

L'histoire du PTSD remonte donc à bien plus longtemps que 1980 puisque, de tout temps, l'on a observé les effets d'événements traumatiques sur la santé mentale. Cet important héritage historique fait du PTSD une pathologie particulièrement fascinante à étudier, non seulement pour sa complexité clinique mais aussi pour son impact sociétal et individuel.

2. Critères de diagnostic

La difficulté d'aboutir à une définition précise du PTSD au cours du temps reflète également la complexité de diagnostiquer ce trouble. Dans le DSM-V, le PTSD est défini comme un trouble sévère survenant à la suite d'un ou plusieurs événements traumatisants. Le diagnostic repose sur différents critères.

Le premier critère (**Critère A**) correspond à l'exposition à un événement traumatique. La personne peut avoir été victime de cet événement, en avoir été témoin, ou encore en avoir été informé par une personne tierce. Initialement associé aux vétérans militaires, le PTSD peut également découler d'autres formes de traumatismes, tels que les agressions physiques et sexuelles, les accidents de la route, les catastrophes naturelles ou la perte d'un proche. A la suite de cela, 20 symptômes répartis en 4 grandes catégories peuvent apparaître.

La première catégorie regroupe les symptômes d'intrusion (**Critère B**). Ceux-ci se traduisent par l'apparition de pensées envahissantes relatives au trauma. Ces pensées peuvent également prendre la forme de cauchemars récurrents, ou encore d'expériences dissociatives comme les flashbacks, au cours desquels la personne revit l'expérience traumatique, parfois de manière très détaillée. Cette reviviscence du souvenir traumatique peut également s'accompagner d'une réponse physiologique intense avec, par exemple, des tremblements, une sudation importante ou une augmentation du rythme cardiaque.

La seconde catégorie (**Critère C**) inclut les symptômes d'évitement qui se caractérisent par un effort constant, intentionnel ou non, d'éviter tout stimulus associé de près ou de loin au traumatisme. Cela concerne à la fois les éléments ou indices externes de l'événement (personnes, situations, objets, etc.), mais également tout souvenir, pensée, ou sentiment pouvant le faire ressurgir. Ce comportement d'évitement est souvent associé à une détresse émotionnelle significative.

Des altérations négatives de la cognition et de l'humeur (**Critère D**) sont également observées chez les patients atteints de PTSD. Elles se traduisent par exemple par une incapacité à se rappeler d'un

aspect important de l'évènement traumatique (amnésie dissociative), un jugement négatif sur soi-même ou le monde qui nous entoure, un sentiment de détachement ou encore une incapacité à éprouver des sentiments positifs.

La dernière catégorie englobe les symptômes d'hypervigilance (**Critère E**). Il s'agit là d'un état d'alerte constant avec une vigilance accrue pour les stimuli potentiellement menaçants. Cela se traduit par une altération marquée de l'éveil et de la réactivité, conduisant notamment à l'apparition d'un comportement irritable, de problèmes de concentration, d'une réaction de sursaut exagérée ou enfin d'une perturbation du sommeil.

Pour pouvoir être diagnostiqué PTSD, le DSM précise que, en plus de l'exposition à un évènement traumatique, au moins un symptôme dans les critères B et C, et au moins deux symptômes dans les critères D et E doivent être présents. Par ailleurs, ces symptômes doivent être présents pendant plus d'un mois (**Critère F**), entraîner une souffrance et une altération du fonctionnement personnel (**Critère G**) et ne doivent pas être dus à un facteur externe comme une drogue, un médicament ou une autre maladie (**Critère H**). Un autre état, le trouble de stress aigu, définit les personnes qui présentent des symptômes comparables au PTSD mais dans le premier mois suivant le trauma. PTSD et trouble de stress aigu font partie du même spectre de pathologie, et bien que la présence d'un trouble de stress aigu ne soit pas nécessairement un prédicteur fiable du développement ultérieur d'un PTSD, l'apparition de troubles dissociatifs pendant cette phase peut être un indicateur significatif (Bryant *et al.*, 2008a; Bryant, 2011; Visser *et al.*, 2017).

Notons enfin que la définition du PTSD selon le DSM-V, bien qu'essentielle pour faire progresser la recherche dans ce domaine, ne fait pas forcément consensus au sein de la communauté scientifique. La complexité et la diversité des symptômes possibles rendent le diagnostic particulièrement compliqué : on estime qu'il existe plus de 600 000 combinaisons symptomatiques permettant de diagnostiquer un PTSD (Galatzer-Levy and Bryant, 2013). Cette variabilité symptomatique s'explique également par une forte comorbidité avec d'autres troubles psychiatriques, tels que les troubles anxieux ou la dépression (Spinhoven *et al.*, 2014). Pour remédier à ces défis diagnostiques, l'Organisation Mondiale de la Santé propose une définition alternative dans sa 11^{ème} édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-11). Cette dernière se concentre sur trois catégories de symptômes, essentiels pour caractériser spécifiquement le PTSD : 1) la reviviscence du ou des événements traumatiques sous forme de souvenirs, flashbacks ou cauchemars, souvent accompagnée d'émotions intenses comme la peur ou l'horreur; 2) l'évitement actif des pensées, souvenirs ou situations rappelant

le traumatisme; et 3) une perception persistante d'une menace imminente, manifestée par des symptômes tels que l'hypervigilance ou des réactions de sursaut exagérées à des stimuli inattendus.

3. Altérations neurobiologiques associées au PTSD

Au travers de techniques de neuroimagerie, de nombreuses études ont cherché à mettre en évidence les altérations structurales (Karl *et al.*, 2006) et fonctionnelles (Etkin and Wager, 2007) qui sous-tendent le PTSD. Il reste cependant difficile de savoir si ces altérations résultent d'une réponse à l'évènement traumatique en lui-même, ou si au contraire il s'agit de traits de vulnérabilité déjà présents avant le trauma et qui vont alors favoriser l'apparition du PTSD. Ces deux possibilités coexistent probablement, ce qui rend les études sur cette pathologie d'autant plus compliquées (Pitman *et al.*, 2012). Par ailleurs, une autre difficulté réside dans le fait que le PTSD est fréquemment comorbide avec d'autres troubles psychiatriques tels que l'anxiété ou la dépression, qui peuvent également influencer l'architecture cérébrale (Campbell *et al.*, 2004). Ainsi, les altérations neurobiologiques observées dans le PTSD sont probablement le résultat de multiples facteurs et doivent être interprétées avec prudence. Comme nous le verrons par la suite, le PTSD a souvent été défini par une réaction de peur atypique. Par conséquent, les études neurobiologiques se sont fréquemment concentrées sur les régions cérébrales impliquées dans ces mécanismes de peur, révélant ainsi diverses altérations. La section suivante se contentera de décrire de manière non exhaustive les altérations neurobiologiques fréquemment observées dans le PTSD, tandis que leur implication dans la réponse de peur sera discutée lors des chapitres suivants.

3.1 Altérations structurelles

L'hippocampe, une structure sous-corticale située dans les lobes temporaux, joue un rôle crucial dans la régulation des émotions et la mémoire, tant déclarative que contextuelle (Rugg and Vilberg, 2013). Cette structure est composée de trois régions principales : le subiculum, la corne d'Ammon (CA1, CA2, CA3) et le gyrus denté (GD). Les premières études sur le PTSD ont rapidement mis l'accent sur l'hippocampe, notamment en raison de son implication dans la régulation du stress (Sapolsky *et al.*, 1990). Dès 1995, une étude a révélé une réduction du volume de l'hippocampe droit chez des vétérans militaires atteints de PTSD (Bremner *et al.*, 1995). Cette observation a été confirmée par des recherches ultérieures et des méta-analyses (Apfel *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2011; O'Doherty *et al.*, 2015; Bromis *et al.*, 2018; Logue *et al.*, 2018), qui ont également mis en évidence une diminution

bilatérale du volume de l'hippocampe chez les patients atteints de PTSD comparés à des sujets non-PTSD exposés ou non au même évènement traumatique. Plus précisément, les sous-régions du GD, du CA3 ainsi que le subiculum semblent être les plus affectées (Wang *et al.*, 2010; Szeszko *et al.*, 2022). Encore une fois, il reste incertain si la réduction du volume hippocampique est une conséquence du traumatisme lui-même ou un facteur de vulnérabilité existant avant l'évènement traumatisant. Des recherches impliquant des jumeaux ont été menées pour tenter de répondre à cette question. Ces études utilisent en général des paires de jumeaux où les deux membres sont exposés à l'évènement traumatique mais seulement l'un des deux développe un PTSD, et d'autres paires de jumeaux où seulement l'un des deux a été exposé à l'évènement traumatique et a développé un PTSD tandis que l'autre sert de témoin non exposé. Cela permet de contrôler à la fois l'effet de l'exposition à un évènement traumatique ainsi que l'effet du PTSD en soi. Une étude pionnière de Gilbertson *et al.* (2002) suggère que la réduction du volume hippocampique pourrait être un facteur de risque pour le développement du PTSD (Gilbertson *et al.*, 2002), puisque la diminution de ce volume hippocampique était également présente chez les jumeaux non exposés. Néanmoins, des recherches plus récentes pourraient contredire cette idée, montrant une réduction du volume uniquement chez le jumeau atteint de PTSD (Bremner *et al.*, 2021). Il est également à noter que le volume hippocampique semble être un bon indicateur de la réponse au traitement du PTSD, puisque plus ce volume est important, meilleures en sont les chances de rémission (Levy-Gigi *et al.*, 2013; Rubin *et al.*, 2016).

L'amygdale est un complexe de noyaux sous corticaux également présents dans les lobes temporaux juste en avant de l'hippocampe. Elle joue un rôle clé dans l'apprentissage, l'expression et la régulation de la peur, ainsi que dans la formation d'une mémoire à valence émotionnelle (Richter-Levin and Akirav, 2003), ce qui en fait également une structure de choix à étudier dans le cadre du PTSD. Les études morphologiques sur les noyaux amygdaliens chez l'humain ont montré des résultats contradictoires. Alors que la plupart des études ne révèlent pas de différences significatives en termes de volume amygdalien entre les individus atteints de PTSD et les témoins (Lindauer *et al.*, 2004; Wignall *et al.*, 2004; Schmahl *et al.*, 2009; Woon and Hedges, 2009), d'autres indiquent une réduction du volume (Rogers *et al.*, 2009; Weniger *et al.*, 2009; Morey *et al.*, 2012) ou même une augmentation (Kuo *et al.*, 2012). Ces contradictions pourraient s'expliquer par des changements spécifiques affectant les différents noyaux de l'amygdale. Ainsi, une étude récente a identifié une réduction du volume des noyaux latéraux de l'amygdale, mais une augmentation des noyaux centraux-médians chez les patients atteints de PTSD par rapport à des individus exposés à des traumatismes mais non atteints de PTSD (Morey *et al.*, 2020a).

Le cortex préfrontal a également fait l'objet de nombreuses études concernant le PTSD. Cette région exerce notamment une influence modulatrice sur des structures sous-corticales comme l'amygdale et est impliquée dans certains aspects de la régulation de la réponse de peur, la prise de décision ainsi que dans l'expression de comportements adaptés (Kredlow *et al.*, 2021). Plusieurs études ont mis en évidence une réduction du volume dans différentes sous-régions du cortex préfrontal chez les patients atteints de PTSD. Par exemple, des diminutions volumétriques ont été observées au niveau du cortex préfrontal ventromédian (CPFvm) (Richert *et al.*, 2006; Kühn and Gallinat, 2013) ainsi que dans le cortex cingulaire antérieur dorsal (CCAd) (Kitayama *et al.*, 2006; Bromis *et al.*, 2018). Une étude longitudinale menée sur des survivants d'un séisme au Japon a révélé que les individus présentant des volumes plus faibles du cortex cingulaire antérieur et du cortex orbitofrontal au moment de l'événement étaient plus susceptibles de développer un PTSD par la suite (Sekiguchi *et al.*, 2013).

Enfin d'autres structures ont également été impliquées dans la physiopathologie du PTSD. Ainsi, des diminutions des volumes du striatum, de l'insula ou encore du cervelet ont pu être observées (Herrington *et al.*, 2012; Meng *et al.*, 2016; Holmes *et al.*, 2018).

3.2 Altérations fonctionnelles

Ces altérations morphologiques s'accompagnent souvent de modifications fonctionnelles, que ce soit à l'état basal ou lors de l'engagement dans une tâche spécifique. L'hyperactivité de l'amygdale est l'une des anomalies fonctionnelles les plus couramment rapportées, particulièrement en réponse à des stimuli négatifs ou liés au trauma (Liberzon *et al.*, 1999; Shin *et al.*, 2004; Bremner *et al.*, 2005; Protopopescu *et al.*, 2005; Etkin and Wager, 2007). Cette hyperactivité est également mise en évidence lors de tâches de conditionnement et d'extinction de la peur (Rougemont-Bücking *et al.*, 2011; Wicking *et al.*, 2016). Par ailleurs, l'hyperactivité de l'amygdale s'avère être un indicateur défavorable pour la réussite des traitements du PTSD, dans la mesure où une amygdale plus active est associée à des chances réduites de réponse positive au traitement (Bryant *et al.*, 2008b). De façon similaire, le cortex cingulaire antérieur dorsal (CCAd) montre également une hyperactivité, en particulier lors de tâches de conditionnement de peur (Milad *et al.*, 2009; Rougemont-Bücking *et al.*, 2011). Cette hyperactivité est associée à la sévérité des symptômes, notamment l'hypervigilance (Fonzo *et al.*, 2010), et pourrait constituer un facteur de risque au développement du PTSD (Shin *et al.*, 2009; Hughes and Shin, 2011). Enfin, d'autres régions, telles que l'insula, la substance grise périaqueducale ou le *locus cæruleus*, montrent également une hyperactivité dans le contexte du PTSD (Simmons *et al.*, 2008; Pitman *et al.*, 2012; Naegeli *et al.*, 2018).

À l'inverse, certaines structures voient leur activité diminuée dans le PTSD. C'est notamment le cas du CPFvm puisqu'une hypoactivation de cette région est observée en réponse à des stimuli neutres (Gold *et al.*, 2011), associés au trauma (Shin *et al.*, 1999) ou dans des tâches de conditionnement et d'extinction de peur (Bremner *et al.*, 2005). Il semblerait que cette baisse d'activité soit une conséquence du développement du PTSD et non un facteur de risque (Dahlgren *et al.*, 2018). De même, il existe une corrélation négative entre activité du CPFvm et sévérité des symptômes dans le PTSD (Hughes and Shin, 2011). Il est à noter cependant que certaines études rapportent au contraire une hyperactivation du CPFvm (Lanius *et al.*, 2002).

L'hippocampe présente quant à lui un profil fonctionnel plus complexe dans le PTSD. De manière générale, une réduction de son activité est observée lors de l'encodage de stimuli à valence négative (Bremner *et al.*, 2003), d'images relatives au trauma (Hayes *et al.*, 2011) ou lors de tâches de mémoire spatiale hippocampo-dépendante (Astur *et al.*, 2006). Par ailleurs, une diminution de l'activité de l'hippocampe a été associée à de moins bonnes performances lors d'une tâche d'extinction de peur chez des patients PTSD (Milad *et al.*, 2009). Il semble également que l'activité de l'hippocampe soit inversement corrélée avec la sévérité des symptômes chez des patients PTSD, notamment pour les symptômes d'hypervigilance (Astur *et al.*, 2006; Hayes *et al.*, 2011). Cependant, il est important de noter que de nombreuses autres études ont montré une hyperactivation de l'hippocampe lors de diverses tâches d'encodage (Sakamoto *et al.*, 2005; Thomaes *et al.*, 2009, 2013; Shin and Liberzon, 2010). Une méta-analyse récente propose d'expliquer ces divergences selon le type de tâche utilisée. Selon cette étude, l'hippocampe serait sous-activé lors de tâches impliquant directement le trauma ou des stimuli à valence négative, tandis qu'il serait suractivé ou normalement activé lors de tâches où les stimuli liés au trauma sont évoqués de manière inconsciente ou lors de l'encodage de nouveaux stimuli neutres (Negreira and Abdallah, 2019). En résumé, bien que les données soient hétérogènes, il apparaît clairement que l'hippocampe est fonctionnellement altéré chez les patients atteints de PTSD.

3.3 Altérations biologiques

Plusieurs systèmes biologiques jouent un rôle clé dans la physiopathologie du PTSD, notamment ceux impliqués dans la régulation de la réponse de stress. Un événement traumatique, étant par définition stressant, induit en effet l'activation de divers mécanismes neuronaux, endocriniens et immunitaires pour préparer l'organisme à affronter cette situation. La réponse de stress est une réaction adaptative permettant à l'individu de faire face à divers « stressseurs », ce qui en fait une piste d'étude pertinente dans le cadre du PTSD. L'activation de cette réponse de stress déclenche une série de modifications physiologiques et comportementales, organisées en deux phases distinctes (**Figure 2**).

La première phase est une réponse rapide, orchestrée par l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline, deux catécholamines libérées au niveau central par les neurones noradrénergiques du *locus cæruleus* et en périphérie par le système nerveux sympathique ainsi que la médullosurrénale. Cette libération entraîne une série de réactions physiologiques, telles que l'augmentation du rythme cardiaque, de la fréquence respiratoire, de l'activité métabolique ou encore de l'afflux sanguin vers les muscles squelettiques. Ces changements préparent l'organisme à réagir efficacement au danger imminent, en adoptant une stratégie de type « Freeze, Flight, or Fight » que l'on peut traduire par « s'immobiliser, s'enfuir ou se battre » (Moisan and Le Moal, 2012; Taborsky *et al.*, 2021).

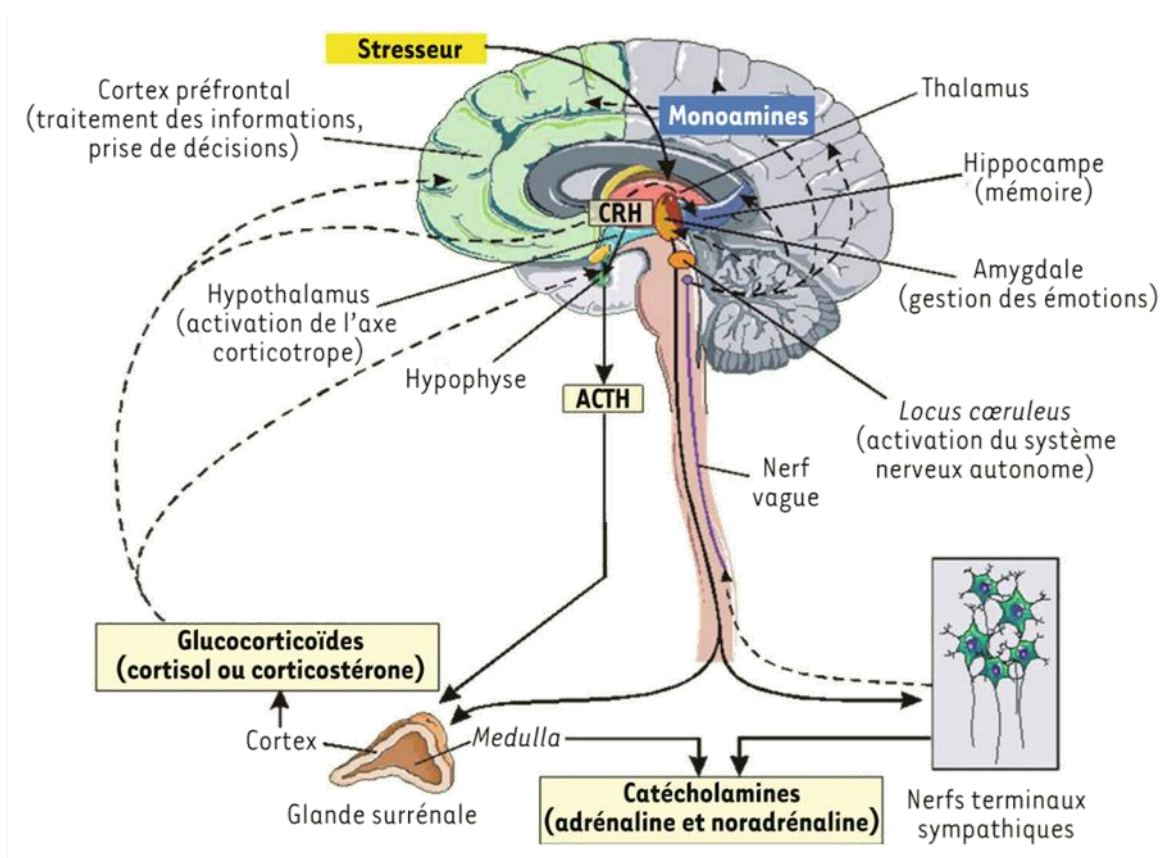


Figure 2 Neurobiologie de la réponse de stress

Le cerveau occupe une place centrale dans la mise en place d'une réponse rapide, médiée par les catécholamines, et une réponse plus lente, médiée par les glucocorticoïdes. Extrait de (Moisan and Le Moal, 2012).

En complément de la réponse rapide médiée par le système nerveux sympathique, une réaction plus graduelle et durable se met en place via l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HHS ou HPA pour l'anglais « hypothalamic-pituitary-adrenal axis ») (Smith and Vale, 2006; Spencer and Deak, 2017; Chu *et al.*, 2023). Cette cascade hormonale a pour objectif final la sécrétion

de glucocorticoïdes (GC), les hormones de stress par excellence, à savoir le cortisol chez l'humain et la corticostérone chez les rongeurs. Lorsqu'une situation est jugée comme stressante par le cerveau, différentes régions vont activer directement ou indirectement la sécrétion de corticolibérine (CRH pour le terme anglais « corticotropin-releasing hormone ») par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Cette CRH initie alors une séquence hormonale, incitant l'adénohypophyse à libérer de l'adénocorticotrophine (ACTH pour le terme anglais « adrenocorticotropic hormone »). Cette dernière va alors passer dans la circulation sanguine périphérique et, à son tour, induire la production et la libération de GC par la glande corticosurrénale. L'action plus lente des GC s'explique par leur mode d'action intracellulaire. Ils se lient à des récepteurs spécifiques, notamment les récepteurs aux minéralocorticoïdes et aux glucocorticoïdes, qui fonctionnent comme des facteurs de transcription pour moduler l'expression génique (Timmermans *et al.*, 2019). En plus d'avoir des effets en périphérie, les GC, de par leur nature liposoluble, peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique et exercer un impact direct sur des régions cérébrales cruciales pour la gestion du stress, telles que l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal. Ils préparent ainsi l'organisme à une réponse plus durable face au stress, notamment en favorisant la consolidation de la mémoire liée à l'événement stressant. Cette réponse peut aller de quelques heures à plusieurs jours. Cependant, sur le long terme, les GC peuvent avoir des effets néfastes lorsqu'ils sont présents en excès ou pendant une durée trop longue. Parmi ces effets indésirables, l'on note notamment une immunosuppression, une accumulation de graisse, de l'hypertension ou des troubles du métabolisme en périphérie. Ces effets sont d'autant plus notables au niveau du système nerveux central, où les GC peuvent avoir un effet neurotoxique, affectant à la fois la structure et la fonction de différentes régions cérébrales, en particulier l'hippocampe (Dekkers *et al.*, 2022). Il existe donc un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de ces hormones afin de réguler finement leur libération. Ce rétrocontrôle agit comme un frein afin de prévenir les conséquences délétères d'un excès de GC, permettant ainsi à l'organisme de revenir à un état d'homéostasie après une situation stressante. Il s'effectue par une action des GC à différents niveaux. D'une part, une action directe des glucocorticoïdes sur l'hypothalamus et l'adénohypophyse inhibe la libération de CRH et d'ACTH respectivement, réduisant ainsi la production subséquente de GC par les glandes surrénales. D'autre part, des régions cérébrales riches en récepteurs aux GC, comme l'hippocampe et le cortex préfrontal, envoient des signaux inhibiteurs à l'hypothalamus et à l'adénohypophyse, contribuant à la désactivation de l'axe HHS (Lattin and Kelly, 2020).

En résumé, la réponse de stress est finement orchestrée par l'organisme, le préparant à réagir efficacement à des défis immédiats dans le but de retrouver un équilibre. Toutefois, lorsqu'un événement devient trop intense ou trop souvent répété, certaines personnes n'arrivent pas à retrouver

cette homéostasie, comme dans le cas du PTSD. Dans le contexte de cette pathologie, des études ont mis en évidence une augmentation de la noradrénaline et de l'adrénaline périphérique (Hendrickson and Raskind, 2016). Cette augmentation est associée à une activation accrue du système nerveux sympathique, se manifestant par une fréquence cardiaque et une tension artérielle plus élevées, tant au repos qu'en réponse à des stimuli stressants (Blanchard *et al.*, 1982; Pole, 2007). Une récente revue de la littérature a par ailleurs révélé une augmentation de la concentration de noradrénaline mais pas d'adrénaline ni de dopamine dans l'urine et le plasma de patients PTSD (Pan *et al.*, 2018). De plus, une augmentation des concentrations de noradrénaline a également été observée au niveau central. Des études sur des vétérans militaires atteints de PTSD ont mesuré ces niveaux dans le liquide cérébro-spinal et ont constaté une élévation tant au repos qu'en réponse à des stimuli liés à l'événement traumatique (Geraciotti *et al.*, 2001, 2008). De manière intéressante, il existe une corrélation entre concentration de noradrénaline centrale et sévérité des symptômes du PTSD. Conjointement, ces dérèglements de la réponse noradrénergique provoqueraient une hyperactivation du système nerveux sympathique et résulteraient notamment au développement et au maintien de symptômes caractéristiques du PTSD comme l'hypervigilance, les symptômes d'intrusion ou encore les troubles du sommeil (Al Jowf *et al.*, 2023).

Paradoxalement, la majorité des études portant sur les GC soulignent une baisse de la concentration basale de ces hormones, notamment pour le cortisol. Des études ont en effet révélé une baisse des niveaux de cortisol basaux dans le plasma, la salive et l'urine chez les patients atteints de PTSD par rapport à des individus sains ou exposés à un traumatisme sans développer de PTSD (Glover and Poland, 2002; Olff *et al.*, 2006; Gill *et al.*, 2008). Il convient de souligner que certains travaux ne confirment pas cette tendance, indiquant des niveaux basaux similaires (Klaassens *et al.*, 2012). Néanmoins, il a été observé que des faibles concentrations basales de cortisol corrélaient avec la sévérité des symptômes du PTSD, notamment l'hypervigilance et les flashbacks (Witteveen *et al.*, 2010; Kobayashi and Delahanty, 2014). Une étude longitudinale a même établi un lien entre les faibles niveaux de cortisol salivaire les matins suivant un accident traumatique et le développement ultérieur d'un PTSD (McFarlane *et al.*, 2011). Cette baisse des niveaux de cortisol s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité et du nombre des récepteurs aux GC (Morris *et al.*, 2012). Une étude prospective a pu utiliser le nombre de récepteurs aux GC comme prédicteur d'un futur développement de PTSD dans une population militaire à risque (van Zuiden *et al.*, 2011). Ces augmentations respectives de la sensibilité et du nombre des récepteurs aux GC entraînent une hyperactivité globale du système de rétrocontrôle négatif sur l'axe HHS. Ce phénomène est confirmé par des tests de suppression à la dexaméthasone, un agoniste synthétique des récepteurs aux GC. Dans le contexte du

PTSD, une diminution plus importante que chez des sujets sains des niveaux de cortisol a été observée après injection de dexaméthasone, indiquant une hyperactivation du rétrocontrôle négatif (Yehuda *et al.*, 2004; Dunlop and Wong, 2019). En parallèle à cela, une augmentation des concentrations de CRH et d'ACTH a également été mesurée (Baker *et al.*, 1999; de Kloet *et al.*, 2007) suggérant que les différents acteurs de l'axe HHS pourraient avoir des patterns d'expression distincts. En résumé, dans le cadre du PTSD l'axe HHS est totalement dysfonctionnel et se caractérise principalement par une suractivation du rétrocontrôle négatif, qui entraîne à terme une diminution générale de cortisol.

Le PTSD se distingue donc par des anomalies complexes des systèmes biologiques régulant la réponse de stress. Il a été suggéré que la faible activité de l'axe HHS induirait en contrepartie une activation importante du système sympathique. L'importante quantité de catécholamines libérées sur le long terme participerait alors à l'apparition de symptômes chroniques chez les patients (Yehuda *et al.*, 2015; Lehrner *et al.*, 2016).

4. D'une mémoire de peur adaptative...

Comme nous l'avons vu, le PTSD est associé à de nombreuses altérations cérébrales, ainsi qu'un dérèglement des systèmes biologiques responsables de la réponse de stress. De façon notable, les régions du système limbique, impliquées dans la régulation des émotions et de la mémoire, sont particulièrement affectées. Ce système est essentiel pour générer une réponse de peur appropriée face à des menaces immédiates ou potentielles. Le PTSD se caractérise quant à lui par une réponse de peur maladaptative et persistante, entraînant notamment des symptômes d'intrusions, de reviviscences et d'évitements. Différents modèles neurobiologiques du PTSD ont donc tenté d'expliquer cette pathologie par le prisme d'une perturbation de la mémoire de peur associée à l'évènement traumatique. Au cours de cette section, nous explorerons donc ce qui définit une mémoire de peur « normale » ou adaptative, afin de pouvoir, lors des sections suivantes, examiner comment les altérations mentionnées précédemment peuvent entraîner une réponse de peur dysfonctionnelle et entraîner les caractéristiques uniques de la mémoire traumatique.

4.1 Qu'est-ce que la peur ?

La peur est une émotion complexe déclenchée en réponse à une menace perçue, qu'elle soit réelle ou potentielle. Bien que cette émotion soit universelle et familière à tous, sa définition précise fait l'objet de discussions animées dans le monde scientifique. Ce débat est notamment illustré par les

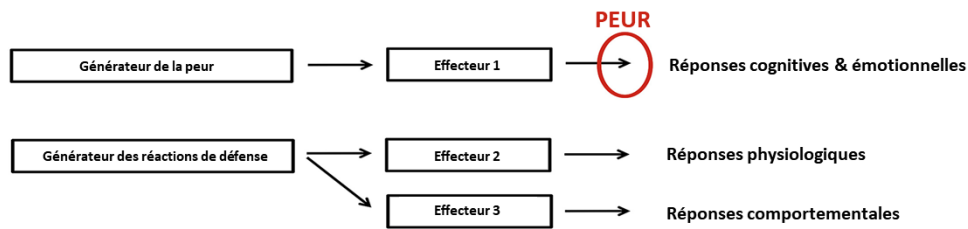
divergences de vues qui perdurent entre Joseph LeDoux et Michael Fanselow sur la nature et les mécanismes de ce qui définit la peur (LeDoux and Pine, 2016; Fanselow and Pennington, 2018).

Selon LeDoux, la peur est une conscience subjective du danger, résultant de l'interaction entre deux systèmes neurobiologiques distincts (**Figure 3A**). Le premier, sous-cortical, gère les réponses comportementales et physiologiques de manière inconsciente. Le second, cortical, génère une sensation consciente de peur basée sur nos expériences et croyances personnelles. C'est ce système à proprement parler qui, en intégrant les diverses informations d'une situation particulière et en les inscrivant dans une construction cognitive plus globale, génère la sensation de peur (LeDoux and Hofmann, 2018). LeDoux insiste donc sur le fait que cette expérience subjective est propre à l'espèce humaine, et qu'une simple construction imaginaire peut suffire à déclencher la peur. Il préfère à l'inverse utiliser le terme « comportements de défense » (*defensive behaviors*) pour décrire ce que l'on considère comme une réponse de peur chez les animaux, et qui correspondrait plutôt aux réponses du premier système. Il souligne que ce qui est universel, c'est le concept de danger, et que l'expérience humaine de ce danger est unique et personnelle. *« On dit souvent que la peur est universelle. Mais ce qui est universel, c'est le danger. L'expérience humaine d'être en danger est personnelle et unique. Bien que d'autres animaux puissent avoir une sorte d'expérience lorsqu'ils sont en danger, il n'est pas possible de mesurer scientifiquement ce qu'ils vivent et, si nous le pouvions, il est peu probable que cela soit équivalent au type de prise de conscience personnelle assemblée de manière cognitive d'être en danger que les humains vivent. »* (Mobbs et al., 2019).

Fanselow, en revanche, considère la peur comme un ensemble plus global, incluant à la fois les réponses émotionnelles subjectives mais aussi les réactions comportementales et physiologiques (**Figure 3B**). Selon lui, ces réponses sont orchestrées par un réseau unique, le « générateur central de peur », avec l'amygdale comme acteur principal. Fanselow estime que la peur peut être observée et mesurée chez les animaux, et que les réponses comportementales et physiologiques sont des indicateurs plus fiables de la présence de peur (Fanselow and Pennington, 2018).

En somme, la notion de peur, bien que semblant simple en surface, est en réalité un sujet complexe et débattu. Par abus de langage pour les besoins de cette thèse, nous utiliserons les termes *réponse de peur* ou *mémoire de peur* même en ce qui concerne les animaux, tout en gardant à l'esprit que cette terminologie est sujette à controverse.

A. MODÈLE DES « DEUX SYSTÈMES DE PEUR »



B. MODÈLE DU « GÉNÉRATEUR CENTRAL DE LA PEUR »

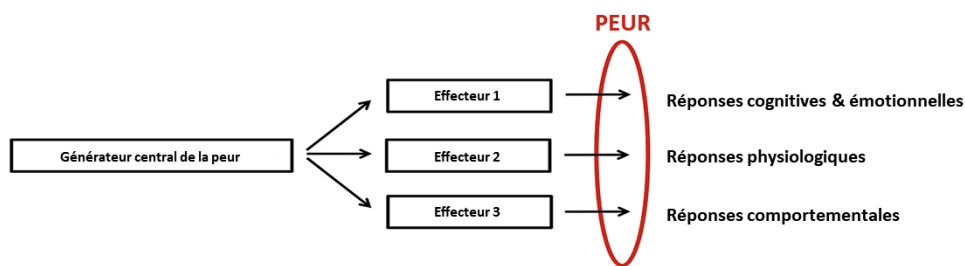


Figure 3 La peur selon LeDoux (A) et Fanselow (B)

(A) Modèle à deux systèmes par LeDoux qui postule que l'expérience émotionnelle de la peur émerge d'un circuit neuronal distinct de celui qui est responsable des réponses physiologiques et comportementales à la menace. Le terme "peur" se réfère uniquement à l'expérience subjective, cognitive/émotionnelle en réponse à la menace ; (B) Modèle du générateur central par Fanselow qui suggère que les diverses réponses à la menace (cognitive/émotionnelle, physiologique et comportementale) émergent d'un circuit neuronal central. Dans ce cadre, le terme "peur" représente une réponse intégrée. Extrait de (Fanselow and Pennington, 2018).

4.2 La mémoire de peur : cadre théorique

La mémoire est définie comme la capacité du cerveau à encoder, stocker, conserver et récupérer des informations. Ce mécanisme est essentiel pour l'apprentissage, la planification et l'adaptation à de nouvelles situations.

Les études de patients lésés au niveau d'une région cérébrale spécifique et présentant des performances normales à certains types de mémoires tout en souffrant de troubles sévères pour d'autres types ont poussé les chercheurs à distinguer différentes formes de mémoire. Parmi les modèles théoriques qui ont tenté de cartographier ce paysage complexe, le modèle modal d'Atkinson et Shiffrin proposé en 1968 est l'un des plus couramment utilisés en psychologie cognitive (Atkinson and Shiffrin, 1968). D'après eux, la mémoire peut se diviser en trois modalités distinctes : la mémoire sensorielle, la mémoire à court-terme et la mémoire à long-terme. La mémoire sensorielle agit comme un tampon initial qui retient les informations entrantes pendant une très courte période, généralement moins d'une seconde. La mémoire à court-terme conserve les informations pendant un temps limité et

a une capacité limitée. En revanche, la mémoire à long-terme a une capacité presque illimitée et peut stocker des informations pendant une période prolongée, allant de quelques minutes à toute une vie. Le modèle suggère que les informations circulent de manière séquentielle à travers ces modalités, l'attention et la répétition servant de mécanismes clés pour transférer les informations de la mémoire à court-terme à la mémoire à long-terme. Ce modèle a servi de base à d'autres modèles, dont notamment le modèle paralléliste de Squire ou encore les modèles hiérarchiques de Tulving qui sont peut-être les plus influents encore aujourd'hui.

Le modèle paralléliste de Larry Squire propose une vision plus nuancée et intégrée de la mémoire (Cohen and Squire, 1980; Squire *et al.*, 1993; Squire, 2004). Contrairement au modèle d'Atkinson et Shiffrin, qui propose une séquence linéaire de la mémoire, le modèle de Squire suggère que différents types de mémoire fonctionnent en parallèle (**Figure 4**). Dans ce modèle, la mémoire est divisée en deux grandes catégories : la mémoire déclarative, qui concerne les faits et les événements que nous pouvons explicitement rappeler, et la mémoire non déclarative, qui englobe les compétences, les habitudes et les réponses conditionnées que nous acquérons inconsciemment. La mémoire déclarative est elle-même subdivisée en mémoire épisodique, liée à nos expériences personnelles, et en mémoire sémantique, qui concerne les faits généraux et les connaissances du monde. La mémoire non déclarative comprend plusieurs sous-types, tels que la mémoire procédurale, la mémoire associative et la mémoire émotionnelle. Ce modèle met en avant le rôle des différentes régions du cerveau dans la gestion de ces types de mémoire. Par exemple, l'hippocampe est crucial pour la mémoire déclarative, tandis que d'autres régions, comme le striatum ou l'amygdale, sont impliquées dans la mémoire non déclarative. Ce modèle paralléliste a l'avantage de prendre en compte la complexité et la diversité des processus de mémoire, et il a été largement influent dans la recherche neuroscientifique sur la mémoire.

En guise de complément, le modèle hiérarchique élaboré par Tulving offre une structuration en cascade des diverses formes de mémoire (Tulving and Schacter, 1990). Selon Tulving, cette hiérarchie suit à la fois l'ordre présumé de développement de ces systèmes mémoriels et leur importance au sein des fonctions cognitives. Ainsi, la mémoire épisodique, une « merveille de la nature » se retrouve en haut de cette échelle, puisqu'elle est la dernière à se mettre en place sur le plan ontogénétique, et qu'elle n'est apparue que très récemment sur le plan phylogénétique (Tulving, 2002). Ce modèle met également en lumière les interdépendances entre les niveaux de la hiérarchie mémorielle : l'encodage se fait de façon sérielle, des systèmes de mémoire inférieurs aux plus hauts niveaux ; les informations sont stockées en parallèle dans les différents systèmes ; et la récupération dans un système de mémoire peut se produire indépendamment des autres systèmes. Par conséquent, les fonctions des systèmes de

mémoire les plus avancées sont souvent influencées par les mécanismes en jeu dans les systèmes plus élémentaires.

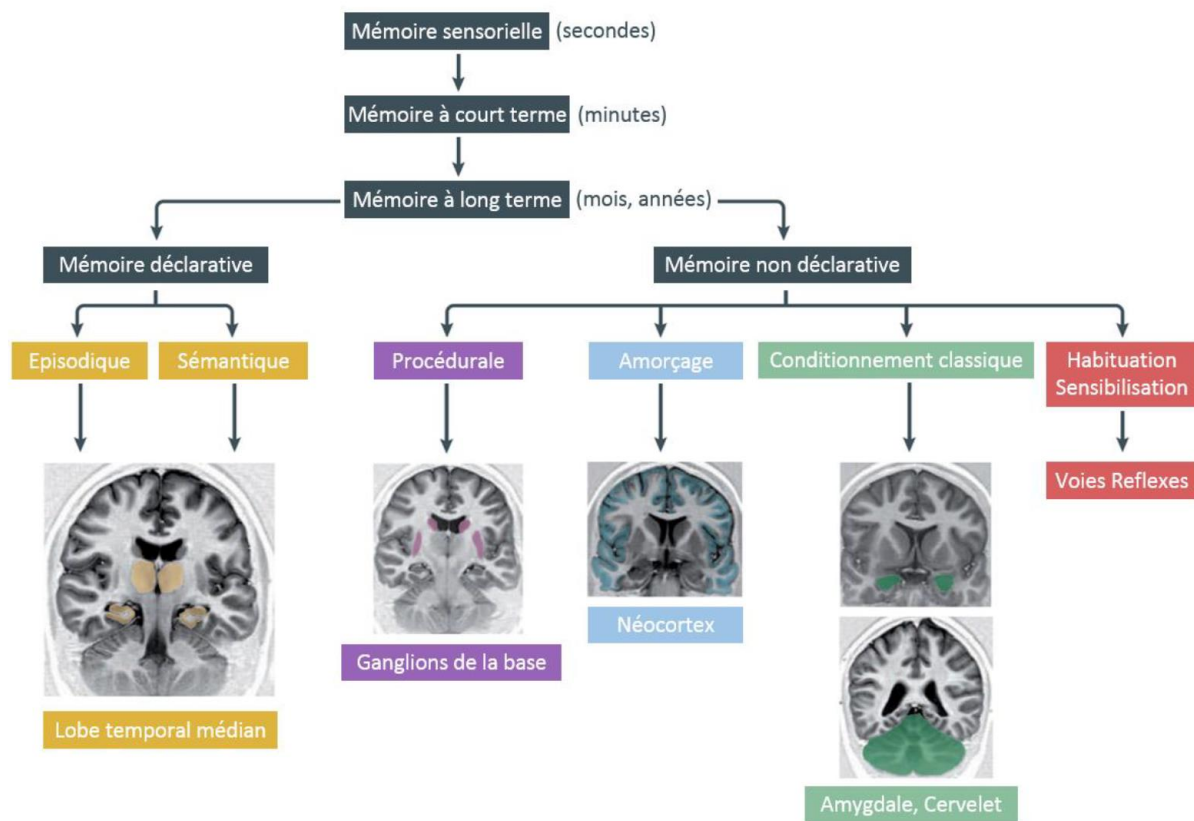


Figure 4 Exemple de classification des différents types de mémoire (Squire)

Modèle de (Squire and Zola, 1996) repris et adapté par (Henke, 2010) puis par la géniale Marie Lods.

En résumé, divers modèles ont mis en évidence l'existence de multiples formes de mémoire, et il est désormais évident que des interactions complexes se font entre ces systèmes. Ainsi, lors d'une situation de danger, des processus cognitifs et physiologiques complexes se mettent en place pour former la réponse de peur, et le souvenir associé à cet événement. Ce souvenir est le résultat d'une interaction entre différentes mémoires, notamment entre le système de mémoire explicite épisodique, géré par l'hippocampe, et le système de mémoire implicite émotionnelle et perceptuelle, géré par l'amygdale. Le souvenir épisodique ainsi créé est teinté d'une valence émotionnelle, servant à rendre sa trace plus forte, précise et durable, probablement via une facilitation de sa consolidation par l'hippocampe (Richter-Levin, 2004). D'un point de vue évolutionniste, cette optimisation de la rétention du souvenir de peur servirait à accroître les chances de survie lors d'expositions futures à des situations identiques ou similaires. Cette modulation émotionnelle de la mémoire épisodique semble

être médiée à la fois par la réponse physiologique de l'organisme face à un stresser au travers des hormones du stress (voir partie précédente) mais également par l'activité amygdalienne (Cahill and McGaugh, 1996; LaLumiere *et al.*, 2017). Il a par exemple été montré qu'il existe une corrélation entre l'activité de l'amygdale pendant l'encodage d'un stimulus connoté émotionnellement et la qualité de la mémoire évaluée lors du rappel, alors que cette corrélation n'est pas présente pour des stimuli neutres (Cahill *et al.*, 1996; Hamann *et al.*, 1999; Canli *et al.*, 2000).

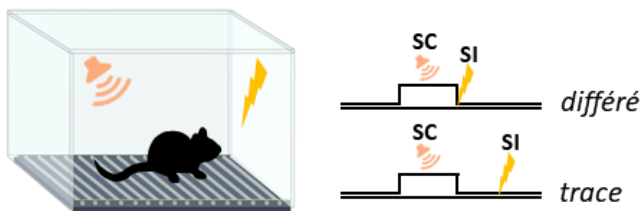
4.3 La mémoire de peur : cadre pratique

Le conditionnement de peur constitue l'un des paradigmes expérimentaux les plus couramment utilisés pour examiner la mémoire de peur, tant chez les rongeurs que chez les humains (Pavlov, 1927; Rescorla, 1967). Théorisée et développée par Pavlov dès la fin du 19^{ème} siècle, cette méthode a l'avantage de fournir un cadre contrôlé pour l'induction, la mesure et la manipulation de la mémoire de peur, tout en permettant une analyse rigoureuse des mécanismes neuronaux et comportementaux sous-jacents. Plusieurs variantes de ce conditionnement Pavlovien existent, mais dans sa version la plus classique, un stimulus neutre, souvent un son ou une lumière, est associé à un stimulus aversif, en général un choc électrique ou un bruit fort. Le stimulus neutre est appelé stimulus conditionnel (SC), puisque ce n'est qu'à condition d'avoir été couplé avec le stimulus aversif « inconditionnel » (SI) qu'il va pouvoir déclencher une réponse de peur conditionnelle (RC). Au moment du conditionnement, un apprentissage associatif se forme entre SC et SI, de sorte que lorsque l'individu est réexposé (en général 24h après conditionnement) au SC seul lors de la phase de rappel, cela suffit à déclencher une RC. Cette réponse de peur acquise est principalement gérée par l'amygdale et ses régions cibles. Elle peut se manifester de diverses manières, comme par l'augmentation de la fréquence respiratoire, de la pression artérielle ou de l'activité électrodermale, l'activation de l'axe corticotrope ou l'activation de différents nerfs moteurs induisant une expression faciale de peur (Davis, 1992). Cependant, la RC la plus couramment étudiée dans le cadre du conditionnement de peur est l'apparition d'un comportement d'immobilisation caractérisé par une absence totale de mouvements, à l'exception des mouvements respiratoires, souvent accompagné d'une tension musculaire accrue (Blanchard and Blanchard, 1969; Hagenaars *et al.*, 2014). Ce comportement est appelé « freezing » (terme anglais qui, dans le sens utilisé ici, pourrait se traduire par *immobilisation*).

Le conditionnement est indicé (« cued-fear conditioning ») lorsque le SC utilisé est un indice simple, unimodal et tonique, comme un son ou une lumière (**Figure 5A**). Pour qu'il y ait association, il est important que le SC soit présenté avant le SI. Ce dernier peut avoir lieu soit directement après le SC (conditionnement différé ou « delayed conditioning » car il y a un délai entre le début du SC et le

début du SI), soit après un intervalle de temps (conditionnement de trace ou « trace conditioning »). À l'inverse, si durant le conditionnement aucun indice explicite ne vient précéder le SI, une association se forme avec l'environnement représenté par un ensemble d'indices multimodaux (luminosité, forme de la pièce, odeur etc.) qui deviendra le SC, et l'on parle alors de conditionnement contextuel (« contextual fear conditioning ») (Fanselow and Sterlace, 2014) (**Figure 5B**). Il est à noter bien sûr que même lors d'un conditionnement indicé classique, le contexte qui est constamment présent, s'associe également, au moins en partie, au stimulus inconditionnel (choc).

A. Conditionnement indicé



B. Conditionnement contextuel

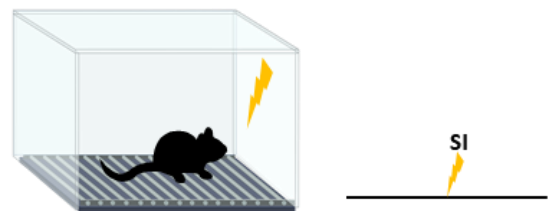


Figure 5 Paradigmes de conditionnement de peur

(A) Conditionnement indicé : le stimulus inconditionnel (SI) est associé à un indice saillant (SC).

(B) Conditionnement contextuel : lorsqu'aucun indice saillant n'est associé au SI, l'association se fait avec le contexte.

Deux autres phénomènes liés à la réponse de peur peuvent être étudiés grâce au conditionnement Pavlovien : l'extinction et la généralisation de la peur. L'extinction peut être mise en évidence après conditionnement, si le SC (unimodal ou contexte) est présenté de manière répétée sans présence du SI. La réponse de peur diminue alors graduellement jusqu'à disparaître. Puisqu'il est possible de voir réapparaître une RC après extinction (fear relapse), par exemple en présentant le SC dans un nouveau contexte, il a été conclu que ce phénomène reposerait sur la formation d'une nouvelle trace mnésique où le SC est de nouveau associé à une valence neutre, plutôt que sur une modification (« updating ») de la trace mnésique initiale (Bouton, 2004; Myers and Davis, 2007). Cependant, ces deux possibilités coexistent probablement et une étude récente a pu mettre en évidence ce second phénomène, notamment lorsque l'extinction se déroule longtemps après le conditionnement (Khalaf *et al.*, 2018). La généralisation de la peur est le processus par lequel des stimuli (unimodaux ou contextes) plus ou moins similaires au SC original peuvent déclencher une réponse de peur. Ce phénomène graduel est adaptatif dans la majorité des cas, mais devient maladaptatif lorsque des indices très différents suffisent à déclencher cette réponse de peur (Asok *et al.*, 2019).

En résumé, le conditionnement de peur peut servir de base afin d'étudier les différentes composantes de la mémoire émotionnelle de peur (encodage, consolidation, rappel), mais également des processus comme l'extinction ou la généralisation. Il est intéressant de noter que les réponses Pavloviennes de peur sont observées chez de nombreuses espèces, y compris l'humain. En 1920, Watson et Rayner démontrent en effet pour la première fois la présence de RC chez l'Homme dans la fameuse et controversée expérience du « Petit Albert » (Watson and Rayner, 1920). Dans cette étude, un enfant, Albert, apprend à associer un rat blanc (SC) avec un bruit fort et désagréable (SI). Plus tard, lorsque le rat est présenté seul à l'enfant, la RC se déclenche démontrant ainsi un conditionnement de peur. De par la conservation de ses mécanismes entre différentes espèces, le conditionnement de peur offre un cadre expérimental robuste pour étudier la mémoire de peur. Associé à des techniques complémentaires, telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle chez les humains ou l'optogénétique chez les rongeurs, il a été possible d'élucider les circuits neuronaux et les mécanismes moléculaires qui sous-tendent ce type de mémoire. Dans la section suivante, nous décrirons donc brièvement les circuits de la peur, en portant une attention particulière sur les trois régions clés que sont l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal médian. La majorité des résultats décrits concernent des études sur les rongeurs, mais il est aujourd'hui bien établi que ces circuits sont relativement bien conservés entre les différents mammifères.

4.4 Les circuits de la peur

i. Amygdale

Comme évoqué précédemment, l'amygdale est un ensemble d'une douzaine de noyaux et sous-noyaux du lobe temporal, qui diffèrent en fonction de leur organisation morphologique et fonctionnelle, le tout prenant une forme d'une amande, ayant ainsi inspiré le nom de cette structure. Tous les noyaux amygdaliens ne sont pas nécessaires dans la réponse de peur, et classiquement deux noyaux principaux sont décrits : l'amygdale basolatérale (BLA), voie d'entrée principale de l'amygdale et l'amygdale centrale (CEA), voie de sortie.

La BLA, majoritairement constituée de neurones glutamatergiques, est subdivisée en amygdale latérale (LA), basale (BA) et basomédiale. La CEA est à l'inverse essentiellement formée d'interneurones GABAergiques, et contient l'amygdale centro-latérale (CEL) qui projette sur l'amygdale centro-médiale (CEm). S'ajoute à cela un ensemble de neurones GABAergiques appelé « cellules intercalées » qui se situent entre la BLA et la CEA et qui tiennent un rôle dans l'inhibition de cette structure (Sah *et al.*, 2003; LeDoux, 2007; McDonald, 2020).

Des observations initiales de patients présentant une lésion au niveau de l'amygdale, ainsi que des études chez l'animal ont très rapidement placé cette structure comme acteur principal de la réponse émotionnelle, en particulier dans la détection rapide du danger et dans la mise en place d'une réponse de peur. Depuis, de nombreux travaux ont cherché à caractériser plus précisément l'implication de l'amygdale dans la mémoire de peur en utilisant le conditionnement Pavlovien comme modèle.

Les noyaux amygdaliens sont interconnectés dans un réseau complexe, de sorte que l'information est transmise d'un noyau à un autre (**Figure 6**). La LA constitue communément la voie d'entrée de l'amygdale et sert de site principal pour l'association entre SC et SI. Pour cela, elle reçoit des informations sensorielles multimodales (auditives, visuelles ou somatosensorielles) des SC et SI en provenance du thalamus et des différents cortex (Romanski *et al.*, 1993).

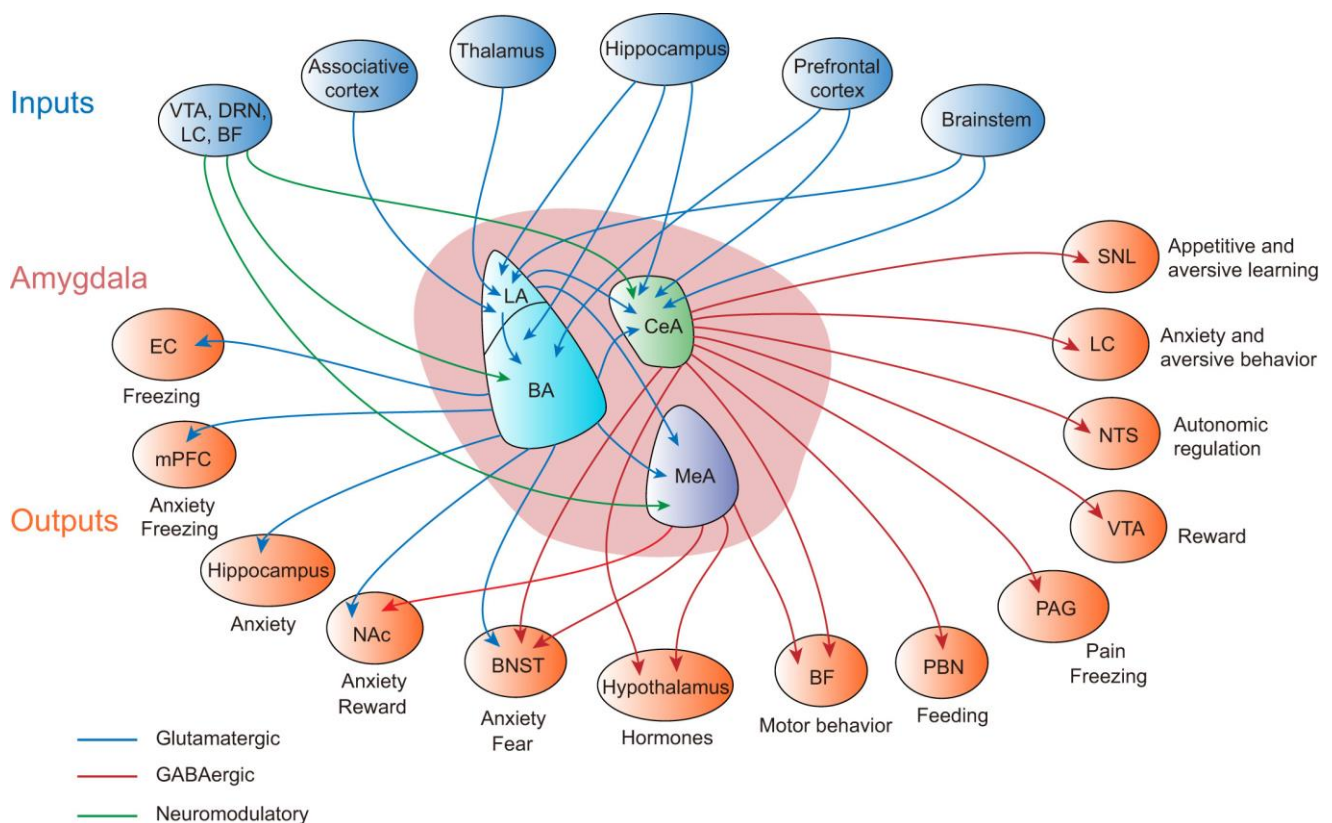


Figure 6 Connectivité des principaux noyaux amygdaliens

Sont également indiquées sur cette figure les principales fonctions connues des structures cibles de l'amygdale. BA, basal amygdala; BF, basal forebrain; BNST, bed nucleus of the stria terminalis; CeA, central amygdala; DRN, dorsal raphe nucleus; EC, entorhinal cortex; GABAergic, gamma-aminobutyric acidergic; LA, lateral amygdala; LC, locus coeruleus; MeA, medial amygdala; mPFC, medial prefrontal cortex; NAC, nucleus accumbens; NTS, nucleus of the solitary tract; PAG, periaqueductal gray; PBN, parabrachial nucleus; SNL, lateral substantia nigra; VTA, ventral tegmental area. Extrait de (Zhang *et al.*, 2021).

La LA est essentielle pour l'acquisition de la mémoire de peur, puisqu'une lésion ou une inactivation de ce noyau en particulier prévient l'apparition d'une réponse de peur après conditionnement (Nader *et al.*, 2001; Calandreau *et al.*, 2005). L'association entre SC et SI au niveau de la LA se fait notamment par des phénomènes de plasticité synaptique, via une potentialisation à long-terme entre les neurones qui portent l'information de ces deux stimuli (Rodrigues *et al.*, 2004). Par conséquent, un blocage de la potentialisation à long-terme, par exemple par injection d'antagoniste des récepteurs NMDA dans la LA, empêche l'acquisition de la mémoire de peur durant un conditionnement (Fanselow and Kim, 1994). Ainsi, le signal faible des informations sensorielles du SC est couplé avec le signal fort du SI, ce qui entraîne par la suite une réponse forte de la LA lorsque le SC est présenté seul. Coupler un SC (un son par exemple) avec une activation optogénétique des neurones de la LA sans présentation de SI d'un côté, ou coupler la présentation d'un SI (un choc électrique par exemple) avec une stimulation optogénétique des projections du thalamus auditif vers la LA d'un autre côté, est d'ailleurs suffisant pour induire une réponse de peur lorsque le SC est présenté seul par la suite (Johansen *et al.*, 2010; Nabavi *et al.*, 2014).

L'information est ensuite transmise jusqu'à la CEA, principale voie de sortie de l'amygdale, soit par des projections directes entre LA et CEA, soit en passant indirectement par les cellules intercalées ou encore par la BA. La BA agit comme une sorte de hub, en entretenant des connexions réciproques avec différentes régions comme le cortex préfrontal et l'hippocampe, afin d'apporter un contrôle cognitif sur la réponse de peur, en la régulant en fonction de la situation (Janak and Tye, 2015). Une lésion de la CEA altère la réponse de peur, à la fois après association SC-SI, mais également lorsque l'individu est exposé à un SI simple (Kapp *et al.*, 1979). Ainsi, il a été suggéré que la CEA était responsable de l'expression physiologique et comportementale de peur. De fait, la CEA envoie des projections sur de nombreuses régions impliquées dans ces mécanismes, dont l'hypothalamus, la substance grise périaqueducule ou encore le tronc cérébral (Fendt and Fanselow, 1999). Plus récemment, il a été suggéré que les neurones de la CEA jouaient, comme la LA, un rôle dans l'acquisition de la peur, tandis que ceux de la CEM sont impliqués dans l'expression de peur (Cicchi *et al.*, 2010).

L'amygdale fonctionne donc comme un réseau intégré où chaque noyau contribue à divers aspects de l'acquisition et de l'expression de la peur, en réponse à un indice spécifique mais aussi à un contexte. Il a en effet été montré que l'amygdale était également nécessaire au conditionnement de peur contextuel, même si les mécanismes sous-tendant ces associations au niveau de la LA pourraient différer de ceux utilisés lors d'un conditionnement à un stimulus saillant (Calandreau *et al.*, 2006; Trifilieff *et al.*, 2006). Les projections entre les noyaux amygdaliens permettent ainsi une transmission

rapide et efficace de l'information, un élément crucial pour la survie de l'organisme face à des menaces potentielles.

ii. Hippocampe

Tout comme l'amygdale, l'hippocampe tire son nom de sa forme distincte, évoquant un hippocampe marin pour les anatomistes. Cette structure complexe englobe non seulement l'hippocampe, composé du circuit traditionnel GD-CA3-CA2-CA1, mais aussi des régions parahippocampiques comme le cortex entorhinal et le subiculum, qui sont les premiers récepteurs des signaux sensoriels au sens large. Bien que l'on ait souvent décrit le flux d'information au sein de l'hippocampe comme étant unidirectionnel, allant des régions parahippocampiques vers le GD, puis du GD au CA3 et enfin du CA3 au CA1, cette perspective tri-synaptique ne rend pas forcément compte de la richesse des connexions afférentes et efférentes que l'hippocampe entretient avec d'autres structures corticales et sous-corticales, telles que l'amygdale et le cortex préfrontal (Jay *et al.*, 1989; Pitkänen *et al.*, 2000; Hoover and Vertes, 2007). Une description plus fournie de ce réseau sera abordée au cours du deuxième chapitre.

En outre, des fonctions distinctes ont été associées aux régions dorsale (ou septale) et ventrale (ou temporale) de l'hippocampe. La région dorsale est généralement perçue comme étant engagée dans les processus cognitifs de l'hippocampe, en raison de ses connexions avec les zones corticales. En revanche, la région ventrale est souvent liée à la régulation émotionnelle et à la gestion du stress, en raison de ses liaisons directes et indirectes avec des structures telles que l'amygdale et l'hypothalamus (Moser and Moser, 1998; Bannerman *et al.*, 1999; Fanselow and Dong, 2010).

L'hippocampe est reconnu comme le centre névralgique de la mémoire explicite épisodique, et son rôle dans le cadre du conditionnement de peur a été sensiblement investigué. Deux études pionnières ont comparé les effets d'une lésion de l'hippocampe chez le rat après conditionnement à un son ou au contexte, et ont montré que seule la réponse contextuelle était affectée (Kim and Fanselow, 1992; Phillips and LeDoux, 1992). Il a donc été postulé que l'hippocampe joue un rôle crucial dans l'encodage et le rappel de souvenirs contextuels liés à des expériences traumatisantes. Plus précisément, cette structure serait capable d'agrèger rapidement les divers éléments d'un contexte donné pour en former une représentation unifiée, qui serait ensuite transmise à la BLA pour y être associée aux informations du SI (Fanselow, 2010). La formation de cette association dépendrait en partie d'un remodelage synaptique des neurones du CA1 ventral projetant sur la BA (Kim and Cho, 2020). La représentation contextuelle ainsi formée servirait ultérieurement à déclencher ou inhiber une réaction de peur lors d'une réexposition à une situation similaire ou identique (Rudy, 2009). Bien que

le terme « contexte » soit souvent associé aux éléments spatio-temporels, il englobe en réalité une multitude de facteurs cognitifs et émotionnels propres à chaque individu, y compris l'état physiologique interne et les indices sensoriels (visuels, auditifs, olfactifs etc.) présents lors de l'événement. Contrairement aux SC saillants typiquement employés dans les expériences de conditionnement, le contexte est omniprésent de manière diffuse, constituant une toile de fond composée des éléments environnants (Maren *et al.*, 2013; Smith and Bulkin, 2014).

Deux points méritent d'être soulignés en ce qui concerne cette représentation contextuelle. D'abord, bien que rapide, cette représentation requiert un certain laps de temps pour se former. Par conséquent, dans des expériences de conditionnement contextuel immédiat où l'animal reçoit directement un choc électrique avant d'être retiré du contexte, aucune peur contextuelle n'est développée. De manière intéressante en revanche, une préexposition au contexte avant le conditionnement permet de contrer cet effet (Matus-Amat *et al.*, 2004; Rudy *et al.*, 2004). Ensuite, il est à noter que des lésions hippocampiques préalables au conditionnement contextuel n'impactent pas la mémoire de la peur, contrairement aux lésions post-conditionnement (Young *et al.*, 1994; Rudy *et al.*, 2002). Ceci suggère l'existence d'un circuit alternatif, impliquant notamment le cortex préfrontal, qui pourrait compenser cette représentation contextuelle, rendant celle-ci indépendante de l'hippocampe, surtout lors d'une longue phase de consolidation entre l'encodage et le rappel (Fanselow, 2010; Zelikowsky *et al.*, 2013; Chaaya *et al.*, 2018). Il convient également de mentionner que des phénomènes de compensation similaires ont été observés au niveau de l'amygdale. Par exemple, une lésion de la BA ou du cortex auditif avant le conditionnement à un son n'affecte pas la réponse de peur, mais l'altère si la lésion est effectuée après le conditionnement (Anglada-Figueroa and Quirk, 2005; Boatman and Kim, 2006). Ainsi, les mécanismes sous-jacents à la mémoire de peur ne peuvent pas être simplement réduits à l'idée qu'une structure unique est responsable d'une fonction spécifique; il s'agit plutôt de réseaux neuronaux complexes capables de s'adapter lorsque nécessaire (Fanselow and Sterlace, 2014).

En raison de sa fonction dans l'encodage et la récupération des informations contextuelles, l'hippocampe tient également un rôle clé dans la généralisation et l'extinction de la peur. La faculté de généraliser la réponse de peur à des contextes similaires à l'origine est essentielle pour une expression de la peur à la fois adaptative et régulée. Cette compétence repose sur la capacité de l'hippocampe à encoder et à récupérer fidèlement le contexte initial, ainsi qu'à détecter des changements plus ou moins subtils en fonction des situations vécues (Sangha *et al.*, 2020). Le gyrus denté et les neurones issus de la neurogenèse hippocampique adulte jouent un rôle clé dans ce processus, un sujet que nous explorerons plus profondément dans le chapitre suivant. Quant à l'extinction de la peur, bien que les mécanismes exacts restent un domaine actif de recherche, il semblerait que l'inhibition du souvenir

initial combiné à la formation d'un nouveau souvenir de sûreté soit nécessaire. L'hippocampe contribuerait à ce nouvel apprentissage associatif où une valence neutre est attribuée au contexte dans lequel se déroule l'extinction (Tronson *et al.*, 2012).

En résumé, l'hippocampe apparaît également comme un acteur majeur de la mémoire de peur, notamment en rattachant l'expérience émotionnellement aversive à un contexte précis et multidimensionnel, dans le but d'adopter une réponse adaptée en fonction de la situation. Ces différentes fonctions reposent sur des connexions directes ou indirectes entre l'hippocampe ventral, au niveau du CA1 qui est la principale voie de sortie de cette structure, et des structures comme l'amygdale ou le cortex préfrontal (Marek *et al.*, 2019). Au cœur de ces connexions, des populations neuronales distinctes jouent des rôles spécifiques dans les fonctions contextuelles. Grâce à l'usage combiné de traceurs viraux de projection et de l'optogénétique, il a été démontré que des populations neuronales distinctes, projetant respectivement de l'hippocampe ventral vers la BA ou vers la CEA, étaient impliquées dans la mémoire contextuelle, selon que le contexte ou un indice saillant était le principal prédicteur du choc (Xu *et al.*, 2016). La partie dorsale de l'hippocampe, bien que non reliée directement à l'amygdale, tient également un rôle dans la mémoire contextuelle puisque des lésions de cette structure affectent tout autant les performances mnésiques après un conditionnement contextuel. Il a récemment été suggéré que l'hippocampe dorsal aurait un rôle dans la localisation spatiale précise, tandis que l'hippocampe ventral serait essentiel pour associer des indices émotionnels au contexte général, aidant ainsi à distinguer entre des environnements sûrs et menaçants (Sangha *et al.*, 2020).

iii. Cortex Préfrontal Médian

Le cortex préfrontal, souvent considéré comme le centre de nos fonctions cognitives les plus avancées, joue également un rôle clé dans la régulation émotionnelle et comportementale, notamment en ce qui concerne la réponse de peur. Cette polyvalence s'explique par ses connexions étendues avec diverses structures sous-corticales, ce qui lui permet d'analyser minutieusement les stimuli extérieurs pour générer une réaction adaptée, en tenant compte des expériences passées (Gilmartin *et al.*, 2014). Au sein de cette région, le cortex préfrontal médian (CPFm) se divise en deux sous-parties principales : le cortex préfrontal ventromédian (CPFvm), l'homologue du cortex infralimbique (IL) chez le rongeur, et le cortex cingulaire antérieur dorsal (CCAd), correspondant au cortex prélimbique (PL). Bien que ces deux sous-régions reçoivent des afférences de la BLA, leurs efférences diffèrent : le PL cible principalement la BLA, tandis que l'IL se connecte surtout à la LA et aux neurones intercalés. Il est à noter que le CPFm, bien que recevant des afférences de l'hippocampe, ne projette pas directement

sur celui-ci, mais établit des connexions indirectes, notamment via différents noyaux thalamiques comme les noyaux reuniens et rhomboïdes (Vertes, 2006; Hoover and Vertes, 2007).

Les recherches sur le rôle du cortex préfrontal médian (CPFm) dans la mémoire de peur mettent en lumière des fonctions distinctes pour le cortex prélimbique (PL) et le cortex infralimbique (IL). Le PL, en particulier, semble jouer un rôle crucial dans l'expression de la peur conditionnée, en modulant l'activité de l'amygdale via ses projections sur la BLA. Une étude a démontré que l'inactivation pharmacologique du PL pendant la phase de conditionnement diminuait le comportement de freezing à ce moment-là, sans toutefois l'affecter lors de la phase de rappel. Cela suggère que bien que le PL soit impliqué dans l'expression de la peur, il n'est pas indispensable à l'encodage du souvenir émotionnel associé (Corcoran and Quirk, 2007). À l'inverse, une activation par micro stimulation du PL augmente cette réponse conditionnée après extinction (Vidal-Gonzalez *et al.*, 2006). Il est intéressant de noter que ces résultats ont été retrouvés chez l'humain où une corrélation positive entre activité du CCAd et expression de la réponse de peur pendant une tâche de conditionnement a pu être mise en évidence. Concernant l'IL, son rôle semble être davantage axé sur l'atténuation ou la suppression des réponses de peur, en particulier durant les phases d'extinction. Une stimulation de l'IL facilite ce processus d'extinction, tandis que son inactivation conduit à la persistance des réponses de peur (Vidal-Gonzalez *et al.*, 2006; Sierra-Mercado *et al.*, 2011; Cho *et al.*, 2013; Bloodgood *et al.*, 2018). Cette modulation de la peur pendant l'extinction s'opère en partie grâce à des connexions spécifiques entre l'hippocampe et l'IL, comme évoqué précédemment, mais aussi via les projections de l'IL vers les neurones intercalés inhibiteurs de l'amygdale, induisant une inhibition de cette structure (Giustino and Maren, 2015).

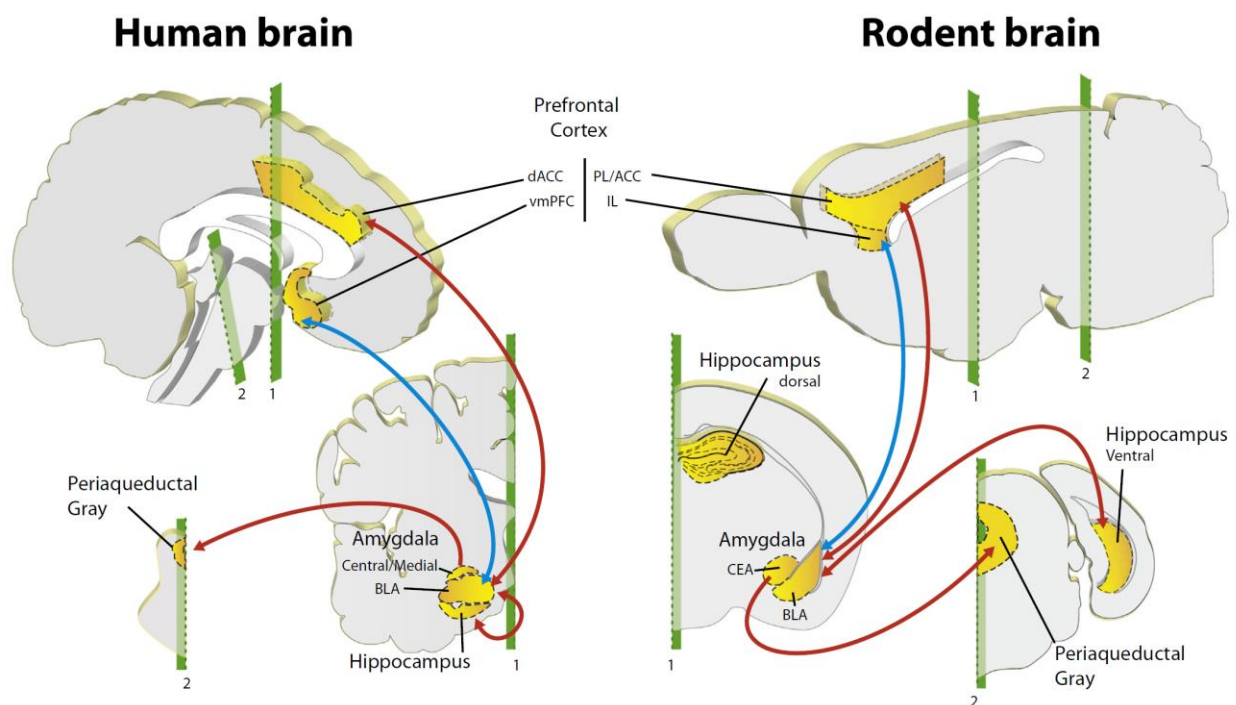


Figure 7 Homologie des circuits impliqués dans l'expression et l'inhibition de la peur chez l'humain et le rongeur

L'expression de la peur (flèches rouges) est médiée par l'amygdale (composée de l'amygdale basolatérale - BLA - et de l'amygdale centromédiale chez l'humain ou centrale chez le rongeur - CEA -) qui reçoit notamment les informations contextuelles via l'hippocampe. Des connexions bidirectionnelles de la BLA avec le cortex préfrontal dorsal (cortex cingulaire antérieur - dACC - chez l'humain et cortex prélimbique - PL - chez le rongeur) permettent une analyse et une mise à jour des informations qui sont par la suite transmises à l'amygdale centrale, puis à la substance grise périaqueducule afin de médier l'expression de la peur. L'inhibition de la peur (flèches bleues) dépend quant à elle essentiellement de connexions entre le cortex préfrontal ventral (cortex préfrontal ventromédian - vmPFC - chez l'humain et cortex infralimbique - IL - chez le rongeur) et la BLA, entraînant une inhibition globale de l'amygdale centrale. Extrait de (Dejean *et al.*, 2015).

Dans l'ensemble, la mémoire de peur est un système complexe mais bien régulé qui permet aux individus de s'adapter et de réagir de manière appropriée aux dangers (Figure 7). Cette mémoire est sous-tendue par des réponses émotionnelles, orchestrées en grande partie par l'amygdale, qui s'intègrent dans un contexte spécifique, apportant du sens à l'expérience vécue. Toutefois, la complexité du réseau de structures impliquées rend ce système vulnérable : une perturbation au sein de l'une de ces structures peut entraîner une dérégulation de la mémoire de peur, la rendant ainsi pathologique. Ce phénomène peut se manifester par des réponses de peur inappropriées, persistantes ou déclenchées par de mauvais prédictors, comme c'est le cas dans le PTSD. Ce dernier point nous mène naturellement à la partie suivante qui se concentrera sur la mémoire de peur pathologique dans le contexte du PTSD.

5. ...À une mémoire de peur pathologique

Nous avons jusqu'ici exploré les mécanismes neurobiologiques qui orchestrent une réponse de peur adaptative et efficace, ainsi que les perturbations neurobiologiques associées au PTSD. Dans les grandes lignes, ces perturbations se manifestent notamment par une hyperactivation de l'amygdale et du CCAd en réponse à des stimuli aversifs, une hypoactivation du CPFvm, et des anomalies fonctionnelles et morphologiques au niveau de l'hippocampe. Dans cette nouvelle partie, nous nous pencherons sur la manière dont ces altérations neurobiologiques ont conduit à l'élaboration de divers modèles explicatifs du PTSD, centrés sur une réponse de peur dérégulée. Toutefois, nous soulignerons que ces modèles, bien qu'utiles, ne capturent pas entièrement la complexité de la mémoire traumatique, une caractéristique singulière du PTSD. Enfin, nous expliquerons comment il est possible de modéliser cette mémoire chez la souris.

5.1 Les modèles cognitifs de peur du PTSD

En s'appuyant sur les perturbations neurobiologiques spécifiques au PTSD et sur la compréhension établie des circuits neuronaux de la peur, une multitude de modèles ont vu le jour pour tenter de démêler la complexité de cette pathologie et en expliquer les symptômes. Ces modèles partent généralement du postulat que le PTSD, déclenché par une ou plusieurs expositions à un événement traumatisant inévitable et intense, s'ancre dans une dynamique similaire à celle du conditionnement de peur. En d'autres termes, une association se crée entre un stimulus inconditionnel (SI), ici le trauma, et un ou plusieurs stimuli conditionnels (SC), qui peuvent être le contexte ou tout autre élément sensoriel présent lors de l'événement traumatique. À partir de cette prémisse, trois modèles principaux pour expliquer la physiopathologie du PTSD ont été décrits : un conditionnement de peur trop intense ; un déficit d'inhibition et/ou d'extinction de la peur ; et enfin, une surgénéralisation de la peur (Lissek and van Meurs, 2015; Liberzon and Abelson, 2016; Dunsmoor *et al.*, 2022).

Le premier modèle suggère que le PTSD découle d'un conditionnement de peur excessivement intense, un « superconditioning » selon Pitman (Pitman, 1989). Selon cette théorie, une association particulièrement forte se forme entre le trauma (SI), et des stimuli sensoriels (SC) présents lors de l'événement traumatique, ce qui expliquerait les réponses de peur exacerbées et persistantes après le trauma. Cette association renforcée serait en corrélation avec l'hyperactivité de l'amygdale que l'on observe chez les patients atteints de PTSD. Par ailleurs, la libération consécutive de glucocorticoïdes face à l'intensité du stress serait responsable de la sur-consolidation du souvenir traumatique, le rendant plus persistant. Des études préliminaires semblaient corroborer cette idée, montrant une

réponse de peur plus prononcée lors d'une tâche de conditionnement chez ces patients, ce qui suggérerait un apprentissage de la peur exacerbé (Orr *et al.*, 2000; Peri *et al.*, 2000). Toutefois, ce modèle a été remis en question par des recherches plus récentes qui n'ont, elles, pas trouvé de différences significatives entre les patients atteints de PTSD et les témoins, exposés ou non à un événement traumatique (Milad *et al.*, 2008; Morey *et al.*, 2020b; Pöhlchen *et al.*, 2020). Cela suggère que le PTSD n'est pas nécessairement lié à une altération du conditionnement de peur pour des SI de faible intensité. Cependant, il convient de noter que ce modèle n'est pas entièrement discrédité, car l'intensité d'un événement traumatique réel est difficilement reproductible en laboratoire.

Plutôt qu'un dysfonctionnement au moment de l'acquisition du conditionnement, il a été alternativement proposé que les symptômes du PTSD découlent d'un déficit dans l'extinction de cet apprentissage. Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'extinction de la peur conditionnée nécessite la formation d'une nouvelle trace mnésique de sûreté d'une part, et l'inhibition de la réponse de peur associée au souvenir initial d'autre part, deux processus sous la dépendance respective de projections entre hippocampe et CPFvm (IL chez les rongeurs) et entre CPFvm et amygdale. Les patients atteints de PTSD auraient donc des difficultés à associer une valence neutre à des stimuli précédemment liés au trauma (SC) lorsqu'ils sont confrontés à ces stimuli dans des contextes non menaçants. Prenons l'exemple d'une personne ayant subi une agression lors d'une promenade en forêt. Dans un cas de fonctionnement normal d'extinction, cette personne pourrait, au fil du temps et après plusieurs promenades sans incident en forêt, apprendre à dissocier le contexte forestier de l'agression et retrouver un sentiment de sécurité. Elle formerait une nouvelle trace mnésique de sûreté, indiquant que la forêt n'est pas toujours synonyme de danger. En revanche, chez un patient atteint de PTSD, ce processus d'extinction serait compromis, et même après plusieurs expériences non menaçantes en forêt, la personne continuerait à ressentir une peur intense, incapable d'inhiber son souvenir initial et de former une nouvelle association de sécurité. La réduction du volume et de l'activité du CPFvm, ainsi que le dysfonctionnement de l'hippocampe observés chez ces patients pourraient expliquer ce déficit d'extinction des réponses de peur. En appui à cette théorie, de nombreuses études ont mis en évidence une diminution des performances d'extinction chez les patients atteints de PTSD suite à des tâches de conditionnement de peur (Milad *et al.*, 2009; Garfinkel *et al.*, 2014).

Le dernier modèle que nous allons aborder concerne la surgénéralisation de la peur. Comme évoqué plus tôt, généraliser sa peur à des stimuli proches du SC initial est adaptatif et bien décrit dans le cadre du conditionnement Pavlovien de peur. À l'inverse, selon ce modèle, les patients atteints de PTSD ne se contentent pas de réagir de manière excessive aux stimuli associés au trauma (SC), mais étendent également leur réponse de peur à des stimuli qui sont seulement vaguement similaires aux

SC originaux. Cette généralisation excessive –ou surgénéralisation- de la peur serait en partie sous-tendue par l'hyperactivité de l'amygdale et la dérégulation du CPF et de l'hippocampe, qui aide, en condition non pathologique, à discriminer entre des stimuli similaires mais non identiques (Besnard and Sahay, 2016). Reprenons l'exemple de notre promeneur agressé en forêt. Dans le cas d'une surgénéralisation de la peur, cette personne ne se contenterait pas de ressentir de l'angoisse en se retrouvant dans une forêt similaire à celle de l'agression, mais éprouverait également une peur intense dans des environnements qui ne partagent que quelques caractéristiques avec la forêt originale, comme un simple parc voire même une rue bordée d'arbres. Cette réaction serait le résultat d'une incapacité à discriminer entre le stimulus conditionnel original (la forêt de l'agression) et des stimuli similaires mais non dangereux. Ce modèle est étayé par des recherches utilisant des paradigmes de gradient de généralisation. Dans ces études, un cercle visuel est associé à un choc électrique, puis la réponse de peur est mesurée face à des cercles de tailles variées. Les patients atteints de PTSD réagissent avec peur même à des cercles significativement différents du cercle original, illustrant ainsi leur tendance à la surgénéralisation par rapport aux témoins (Morey *et al.*, 2015, 2020b; Kaczkurkin *et al.*, 2017).

Dans cette section, nous avons exploré divers modèles qui tentent d'expliquer la physiopathologie du PTSD, notamment en proposant des altérations spécifiques de la réponse de peur. Ces modèles ne sont pas mutuellement exclusifs, au contraire, leur complémentarité a permis d'apporter des éclairages précieux sur les mécanismes impliqués dans la physiopathologie de cette maladie. Cependant, quelques limites subsistent. Premièrement, ils ne couvrent pas de manière satisfaisante les symptômes d'intrusion, qui sont pourtant fondamentaux dans le diagnostic du PTSD. À l'inverse, le fait de ne pas pouvoir éteindre sa réponse de peur et de la généraliser permet de bien rendre compte de l'apparition de stratégies pour éviter de déclencher la réponse de peur qui est trop intense (i.e. symptômes d'évitement), ainsi que l'augmentation de l'irritabilité et du sentiment d'insécurité qui en découlent (i.e. symptômes d'hypervigilance). Deuxièmement, ces modèles se placent en général dans le cadre d'un « apprentissage trop intense », résultant en une mémoire exacerbée du souvenir traumatique. Or, ce souvenir est justement bien plus complexe que cela, comme nous allons le voir dans la section suivante. Enfin, les mécanismes soulignés par ces modèles ne sont pas nécessairement spécifiques du PTSD et pourraient découler des comorbidités souvent associés à cette pathologie. Une méta-analyse récente a ainsi noté la présence d'une surgénéralisation de la peur dans tous les troubles anxieux analysés, et pas uniquement dans le PTSD (Cooper *et al.*, 2022). En somme, bien que ces modèles aient grandement contribué à notre compréhension du PTSD, ils ne saisissent pas entièrement la complexité de ce trouble.

5.2 La mémoire traumatique au cœur du PTSD

Les modèles basés sur le conditionnement de peur ont mis en lumière la manière dont la mémoire de l'événement traumatique, chez les individus souffrant de PTSD, se manifeste par une intensité persistante, une résistance à l'extinction et une généralisation à des stimuli non menaçants. Ces modèles ont été essentiels pour déchiffrer certains mécanismes du PTSD, mais ils ont également induit une focalisation excessive sur l'idée que cette pathologie découle d'un souvenir « trop intense » du traumatisme, générant ainsi une réponse émotionnelle disproportionnée. Pourtant, cette « mémoire traumatique » comme nous l'appellerons ici est bien plus complexe que cela. Des observations de patients atteints de PTSD ont ainsi relevé que la mémoire traumatique était caractérisée, certes, par une mémoire émotionnelle intense, où l'émotion associée à l'évènement peut être vivement ressentie, mais d'un autre côté, l'on retrouve également une perturbation mnésique pour d'autres aspects, avec notamment un oubli ou une perte de la précision de certains éléments contextuels entourant l'évènement traumatique (van der Kolk and Fisler, 1995). Cette dichotomie entre hypermnésie émotionnelle et amnésie contextuelle peut paraître surprenante de prime abord, puisque, généralement, un souvenir chargé émotionnellement est mieux intégré dans le contexte épisodique, comme illustré par les souvenirs « flashbulbs », ces fameux souvenirs d'évènements surprenants et émotionnellement connotés et dont on pense que le contexte associé à ces souvenirs est mieux retenu (Conway *et al.*, 1994). De la même manière, un niveau de stress modéré, mais pas intense, permet, via les médiateurs décrits précédemment (noradrénaline et glucocorticoïdes notamment), une meilleure rétention des souvenirs à valence émotionnelle, à la fois chez l'animal (Sandi *et al.*, 1997; Oitzl *et al.*, 2001) et chez l'être humain (Lupien and McEwen, 1997; Lupien *et al.*, 2002; Cahill *et al.*, 2003).

Après un évènement particulièrement intense, certaines personnes développent pourtant ce profil mnésique particulier, cette mémoire traumatique. Contrairement à la mémoire de peur, qui est normale ou adaptative, hautement émotionnelle mais intégrée dans un contexte épisodique, la mémoire traumatique est souvent décrite comme étant fragmentée, dépourvue de détails épisodiques et manquant de cohérence temporelle. Elle se concentre principalement sur les aspects sensoriels de l'évènement traumatique. Ces détails ne sont pas nécessairement des prédictors du traumatisme, mais ils captent toute l'attention de l'individu pendant l'évènement, cristallisant ainsi le souvenir autour de cet élément ou de ces éléments saillants (Brewin and Holmes, 2003; Da Costa Silva *et al.*, 2023). Cette anomalie mnésique est désormais considérée comme un élément central de la définition du PTSD dans le DSM, amenant de nombreux chercheurs à voir en premier lieu cette maladie comme une pathologie de la mémoire. Cette description découle notamment de deux types d'observations : la nature des expériences intrusives que ces patients subissent et les motifs récurrents observés dans leurs récits

d'événements traumatiques. Les symptômes intrusifs, probablement les symptômes les plus spécifiques du PTSD, se manifestent sous forme de flashbacks, d'hallucinations ou de cauchemars. Ceux-ci sont déclenchés involontairement et quasi-automatiquement par des états internes ou des indices externes, qui peuvent être directement ou indirectement liés au traumatisme. Lors de ces épisodes, les patients revivent littéralement certains aspects sensoriels de l'événement traumatique, provoquant une réponse émotionnelle aussi intense que celle ressentie lors du traumatisme. Cependant, ces souvenirs manquent souvent de cohérence spatio-temporelle et semblent totalement décontextualisés (Ehlers *et al.*, 2004; Michael *et al.*, 2005; Brewin, 2011). Cette absence de contextualisation explique notamment les symptômes dissociatifs et la sensation de revivre l'expérience au présent que ressentent les patients. Cette hypermnésie pour les indices sensoriels et cette amnésie contextuelle sont également évidentes dans les récits des patients sur leurs événements traumatiques. Des études ont noté que les patients atteints de PTSD, par rapport aux individus exposés à un traumatisme mais sans PTSD, ont souvent du mal à se remémorer de manière cohérente l'ensemble du souvenir traumatique. Leurs récits contiennent généralement plus de mots à connotation sensorielle que contextuelle, sont centrés autour des émotions négatives ressenties pendant le traumatisme, et utilisent fréquemment des tournures de phrases répétitives, contribuant au manque global de cohérence (Halligan *et al.*, 2003; Jones *et al.*, 2007; Jelinek *et al.*, 2009). Ceci est particulièrement prononcé lors de la description des "hot spots", les parties les plus intenses de l'événement traumatique (Brewin, 2016).

A nouveau, divers modèles neuropsychologiques ont tenté d'apporter une explication quant à ces observations et à la nature bien singulière de la mémoire traumatique. Le modèle le plus couramment admis aujourd'hui est le modèle de la double représentation proposé par Brewin (Brewin *et al.*, 1996; Brewin, 2011). Selon cette théorie, la mémoire traumatique pathologique découlerait d'un déséquilibre entre deux systèmes mémoriels opérant en parallèle. D'une part, le système « Situationally Accessible Memory » (SAM) se charge de l'encodage des informations émotionnelles et perceptuelles de l'événement. D'autre part, le système « Verbally Accessible Memory » (VAM) s'occupe de l'encodage des détails contextuels dans un cadre spécifique. Plus en détail, la SAM gère les représentations mnésiques axées sur les éléments sensoriels d'un événement (S-rep) et n'est accessible volontairement que si elle est correctement associée aux représentations contextuelles (C-rep) générées par la VAM. Sur le plan neurobiologique, les structures sous-corticales, avec l'amygdale en première ligne, soutiendraient les représentations sensorielles et émotionnelles, tandis que l'hippocampe et le cortex préfrontal jouerait un rôle clé dans les représentations contextuelles. Lors d'un traumatisme, l'attention tendrait à se focaliser et à se restreindre sur la principale source du danger, de sorte que la SAM, qui

ne nécessite pas d'attention particulière puisqu'elle repose sur des représentations perceptives et sensorielles, verrait son activité amplifiée. À l'inverse, la VAM, requérant une attention et un traitement plus approfondis, serait perturbée. Cette dynamique mènerait à un encodage altéré du souvenir traumatique, et serait en lien avec l'hyperactivité de l'amygdale et le dysfonctionnement hippocampique observés chez les patients PTSD (Brewin, 2011; Desmedt *et al.*, 2015a). Comme nous l'avons évoqué précédemment, le contexte d'un événement est un ensemble d'éléments comprenant diverses modalités sensorielles et émotionnelles qui sont rattachés à un cadre spatio-temporel. Il est ainsi à noter que les C-rep et les S-rep encodent tous deux des indices multisensoriels. Cependant, là où les S-rep se concentrent principalement sur les éléments centraux d'un événement dans un cadre de référence égocentré, les C-rep associent certains des indices périphériques pour construire un contexte spatio-temporel spécifique dans un cadre de référence allocentré. Ce contexte sert ensuite à intégrer l'expérience vécue dans un cadre épisodique, ou plus précisément, autobiographique (Brewin and Burgess, 2014). L'incapacité de rattacher tous les éléments encodés par les S-rep à un contexte bien défini pourrait être à l'origine des symptômes d'intrusions involontaires, sur lesquels les patients n'ont aucun contrôle.

Reprenons l'exemple précédemment évoqué d'une agression en forêt. Les S-rep de la victime captureraient des détails sensoriels immédiats, tels que l'odeur boisée environnante, la sensation de l'air frais sur la peau ou l'ombre menaçante de l'agresseur s'approchant. Ces éléments seraient intensément liés à la peur et à la sensation d'impuissance éprouvées. Par contre, les C-rep, qui devraient normalement assembler les détails contextuels pour former une image complète de cette forêt à ce moment précis, seraient perturbés, rendant difficile la création d'un souvenir pleinement intégré et cohérent. Par la suite, chaque fois que la victime se retrouve confrontée à des stimuli (externes ou internes) rappelant même vaguement l'agression, des intrusions involontaires peuvent surgir. Le manque de contexte rendrait ces souvenirs particulièrement résistants à l'extinction, expliquant la persistance de cette mémoire traumatique. Par ailleurs, des stimuli autrefois neutres pourraient alors devenir menaçants, illustrant ainsi le phénomène de généralisation de la peur que nous avons abordé précédemment. Cela pourrait également éclairer les comportements d'évitement manifestés par l'individu, qui tend à fuir délibérément les situations ou stimuli susceptibles de raviver ces souvenirs traumatiques. Enfin, cela pourrait justifier les symptômes d'hypervigilance et les modifications associées de la perception de soi, où la victime se trouve constamment sur le qui-vive.

En conclusion, la mémoire traumatique pathologique se distingue d'une mémoire de peur normale et adaptative. Nous avons vu que cette mémoire était en effet définie par une hypermnésie émotionnelle et sensorielle couplée à une amnésie contextuelle. La réponse de peur est alors dysfonctionnelle,

s'activant involontairement face à des éléments marquants présents lors de l'événement traumatique, même s'ils ne sont pas nécessairement prédictifs de celui-ci, tandis que le contexte péri-traumatique est faiblement encodé. L'apparition des différents symptômes résulte alors d'une incapacité à restreindre sa réponse de peur au contexte initial du traumatisme. De ce fait, de nombreux chercheurs ont mis en avant l'importance cruciale du défaut d'encodage contextuel dans l'étiologie du PTSD (Desmedt *et al.*, 2015a; Liberzon and Abelson, 2016). Plusieurs études sur l'humain, s'appuyant sur des paradigmes de conditionnement de peur, ont également mis en évidence ce déficit de contextualisation chez les patients souffrant de PTSD, en particulier lorsqu'ils doivent éteindre leur réponse conditionnée dans un nouveau contexte (extinction) et différencier ce nouveau contexte « sûr » du contexte initial de conditionnement (Milad *et al.*, 2009; Garfinkel *et al.*, 2014; Hennings *et al.*, 2020). Bien que l'hippocampe soit reconnu comme essentiel à la formation des représentations contextuelles, les mécanismes précis, notamment au niveau cellulaire, qui sous-tendent la formation de cette mémoire traumatique demeurent largement inexplorés dans le domaine des neurosciences. Pour approfondir cette question, il est impératif de se tourner vers l'utilisation de modèles animaux dédiés à l'étude de la mémoire traumatique.

5.3 Modéliser la mémoire traumatique

Pour élucider les mécanismes sous-jacents du PTSD, une multitude de modèles précliniques ont vu le jour au fil des décennies. Étant donné la complexité et la diversité des symptômes associés au PTSD, ces modèles tendent à se concentrer sur des facettes spécifiques de la pathologie. Dans tous les cas, les animaux sont, comme chez l'humain, exposés à un ou plusieurs événements stressants censés mimer l'événement traumatique, et capables de générer des altérations comportementales et neurobiologiques persistantes, similaires à celles observées chez les patients atteints de PTSD (Deslauriers *et al.*, 2018; Bienvenu *et al.*, 2021). La majorité de ces modèles s'appuie sur des stress physiques, comme c'est le cas avec le modèle de stress unique prolongé (Liberzon *et al.*, 1997; Yamamoto *et al.*, 2009), ou sociaux, comme l'exposition à un prédateur (Zohar *et al.*, 2008). Certains combinent même ces deux approches, à l'image du modèle de stress chronique imprédictible, couramment utilisé pour simuler la dépression (Mineur *et al.*, 2006), mais qui reproduit également certains traits caractéristiques du PTSD. Enfin, puisqu'il a été décrit une altération de la réponse de peur chez les patients atteints de PTSD, de nombreux modèles exploitent différentes variantes du conditionnement de peur pour reproduire cette maladie (Pawlyk *et al.*, 2005; Siegmund and Wotjak, 2007; Golub *et al.*, 2011). Cependant, malgré la pertinence de ces modèles existants pour étudier la mémoire de peur, il est essentiel de souligner leurs limites dans la modélisation de la mémoire traumatique propre au PTSD. En effet, comme évoqué précédemment, la majorité de ces modèles se

concentre sur l'hypermnésie résultant du trauma, négligeant ainsi le profil mnésique paradoxal caractéristique de la mémoire traumatique. Ces études ont tendance à privilégier une approche quantitative, mettant de côté l'aspect qualitatif de la mémoire, notamment la composante d'amnésie contextuelle. De plus, la distinction entre une réponse de peur adaptative et une mémoire de peur pathologique est souvent omise. Alors qu'une réponse de peur adaptative est spécifiquement déclenchée par un stimulus prédictif et contextualisé, une réponse de peur maladaptative, telle qu'observée dans le PTSD, est décontextualisée et peut être évoquée dans des contextes sûrs par des stimuli plus ou moins liés au stimulus traumatique d'origine. Enfin, ces modèles utilisent souvent comme groupe témoin des animaux non exposés au stress ou au choc, et il devient alors complexe de déterminer si les effets observés sont bien relatifs à une perturbation de la réponse adaptative de peur ou non. Ainsi, pour une étude plus approfondie des mécanismes impliqués dans la formation d'une mémoire traumatique, il est essentiel de prendre en compte ces nuances et d'utiliser un modèle qui reflète au mieux la complexité de cette pathologie.

Un tel modèle a justement été développé chez la souris par Kaouane *et al*, avec l'avantage de pouvoir distinguer entre une mémoire de peur adaptative et une mémoire de peur traumatique de type PTSD (Kaouane *et al.*, 2012). Le paradigme repose sur un conditionnement de peur où un choc électrique (SI) n'est pas directement couplé à un son diffusé de manière pseudo-aléatoire, faisant du contexte le principal prédicteur du choc (**Figure 8**). Dans cette configuration, l'animal doit alors apprendre à faire une association entre le choc et le contexte (SC), puisque le son, bien qu'étant un stimulus saillant, n'est pas prédictif du choc. Des travaux pionniers ont en effet établi que l'association entre un SC et un SI dépend de la contingence de ces deux stimuli, c'est-à-dire le degré de probabilité que le SI soit toujours précédé du SC et inversement. Ainsi, dans le cas d'un conditionnement indicé classique où SC et SI sont appariés, l'association se forme prioritairement entre le stimulus saillant, unimodal, qui sert de SC et le SI. En revanche, lorsque ce stimulus saillant n'est pas apparié au SI, ou lorsqu'il n'y a pas de stimulus saillant, c'est le contexte (SC) qui prédomine comme prédicteur du SI (Rescorla, 1968).

Dans notre modèle d'intérêt, une mémoire de peur normale et adaptative se caractérise donc par une absence de réponse de peur lorsque la souris est réexposée au son dans un contexte neutre, et une forte réponse de peur lorsque la souris est réexposée au contexte du conditionnement. À l'inverse, il est possible d'induire une mémoire de peur pathologique, comparable à ce que l'on retrouve dans le PTSD chez l'humain, en injectant de la corticostérone (principale hormone de stress chez le rongeur) juste après le conditionnement. Cette injection amplifie alors les effets du conditionnement, évoquant ainsi une situation de stress extrême comme ce que l'on retrouve dans le cadre d'un événement

traumatique. Il en résulte un profil mnésique particulier, puisque les souris développent alors une réponse de peur anormale au son dans un contexte neutre, et une diminution de la réponse de peur dans le contexte du conditionnement qui est censé être le bon prédicteur du choc. Ce profil présente donc à la fois une hypermnésie émotionnelle pour un stimulus sensoriel saillant présent au moment du trauma, et une amnésie contextuelle, résumant bien la mémoire traumatique retrouvée dans le PTSD. Nous avons vu précédemment que le stress et les glucocorticoïdes, dont la corticostérone (Cort), pouvaient avoir un effet bénéfique sur la mémoire émotionnelle, notamment lorsque le stress est modéré. De manière intéressante dans ce modèle, une injection de Cort après conditionnement à un choc de faible intensité renforce la mémoire de peur adaptative, tandis que cette même injection après un choc de forte intensité promeut le développement d'une mémoire de peur pathologique (hypermnésie pour le son et amnésie pour le contexte). Enfin, confortant la validité de ce paradigme comme modèle de la mémoire traumatique du PTSD, l'on observe comme chez l'humain une augmentation de l'activité de l'amygdale, et une diminution de l'activité de l'hippocampe à la suite de l'injection de Cort (Kaouane *et al.*, 2012).

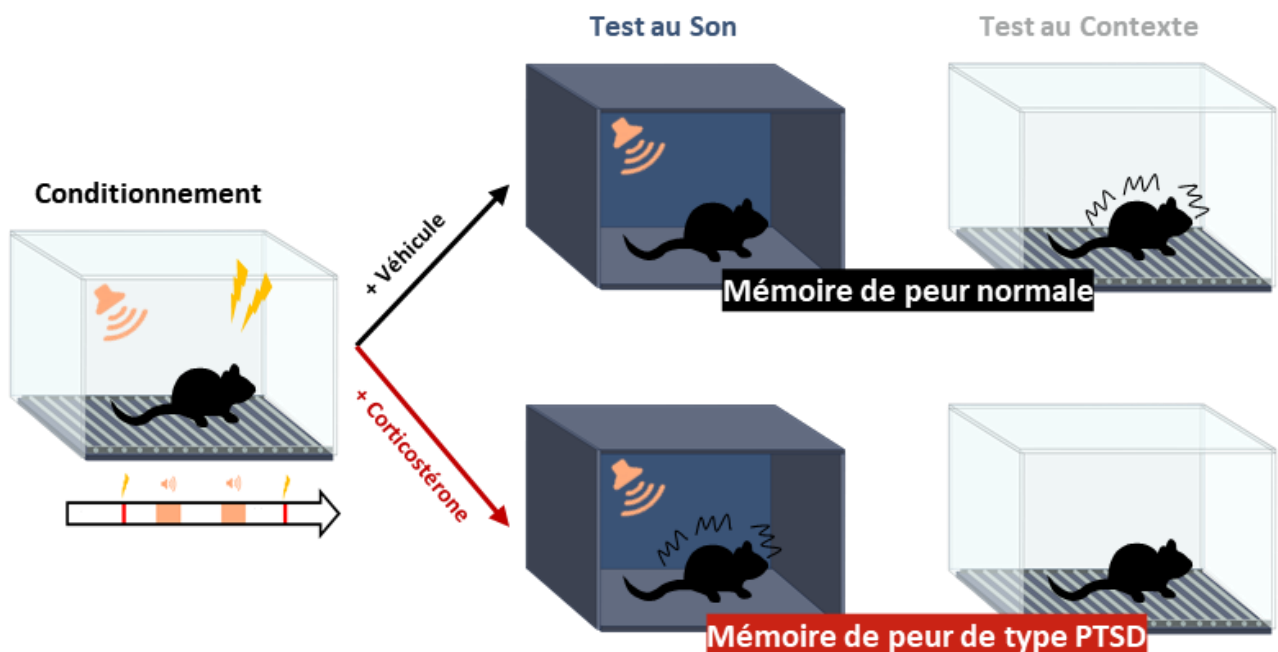


Figure 8 Modéliser et tester la mémoire traumatique

Au cours du conditionnement, le son n'est jamais couplé au choc, et le contexte devient donc le principal prédicteur de la menace. Les souris qui reçoivent une injection véhicule développent une mémoire de peur normale (pas de réponse au son dans un contexte neutre, réponse au contexte), tandis qu'une injection de corticostérone induit une mémoire de peur pathologique de type PTSD (hypermnésie sensorielle et amnésie contextuelle).

Pour conclure, ce modèle offre une perspective unique pour distinguer entre une mémoire de peur adaptative et une mémoire de peur similaire au PTSD. Il ouvre ainsi une fenêtre sur les bases neurobiologiques et les mécanismes qui orchestrent l'émergence d'une telle mémoire. Une étude récente, s'appuyant sur ce modèle, a mis en lumière l'importance cruciale de la composante contextuelle dans l'apparition d'une mémoire pathologique. L'inhibition de l'hippocampe, spécifiquement au niveau du CA1, lors du conditionnement, conduit à l'apparition d'une mémoire traumatique chez des souris qui, sans cela, développent une mémoire de peur normale (Al Abed et al., 2020). Toutefois, les mécanismes cellulaires sous-jacents restent encore à découvrir. Comme évoqué dans la section 3. de ce chapitre, le PTSD semble particulièrement affecter la structure du gyrus denté (GD) de l'hippocampe. De manière remarquable, cette région est l'une des rares régions où l'on observe une formation continue de nouveaux neurones tout au long de la vie au cours du processus de neurogenèse hippocampique adulte (NHA). Les neurones générés à l'âge adulte (N-adu) jouent un rôle central dans certaines fonctions cognitives et émotionnelles de l'hippocampe, ce qui pourrait les positionner au cœur de la physiopathologie du PTSD, notamment dans la formation de la mémoire traumatique. Ainsi, l'un des axes majeurs de cette thèse consistera à explorer le rôle de la NHA dans l'émergence d'une mémoire de peur pathologique, en s'appuyant sur le modèle décrit précédemment. Le chapitre suivant s'intéressera donc aux mécanismes de la neurogenèse adulte, avant d'approfondir certaines de ses fonctions essentielles qui pourraient être impliquées dans le PTSD. Une attention particulière sera accordée aux fonctions susceptibles d'influencer directement la mémoire traumatique.

II. La Neurogenèse Hippocampique Adulte : Un Acteur Cellulaire De La Physiopathologie Du PTSD ?

Le concept de neurogenèse englobe tous les processus qui concourent à la naissance d'un nouveau neurone. Si ce phénomène est prédominant durant les phases embryonnaires et les premiers stades du développement neuronal (neurogenèse primaire), certaines zones du cerveau conservent cette capacité, générant de nouveaux neurones tout au long de notre existence. L'hippocampe se distingue à cet égard, étant une structure centrale associée à diverses fonctions cognitives et émotionnelles. De nouveaux neurones y sont générés continuellement au sein du gyrus denté (GD). Ces neurones permettent de maintenir une forme de plasticité cérébrale et pourraient être particulièrement importants dans la physiopathologie du PTSD. Au cours de ce chapitre, nous allons nous plonger plus en détail sur les mécanismes de la neurogenèse adulte dans l'hippocampe, et comprendre leur importance potentielle dans le contexte du PTSD.

1. La découverte de la neurogenèse adulte

1.1 De l'acceptation du phénomène...

Au début du 20^{ème} siècle, Santiago Ramón y Cajal, considéré comme le « père des neurosciences modernes », postulait en parlant du cerveau et des cellules qui le composent que « Tout est amené à mourir, rien à être régénéré ». Selon lui et la majorité des scientifiques de son époque, la neurogenèse serait limitée à la période embryonnaire et aux premiers instants de la vie, lors de la formation du cerveau. Passé ce stade, le nombre de neurones diminuerait inexorablement avec l'âge. La plasticité du cerveau, sa capacité à se remodeler face à diverses situations, résiderait, d'après Ramón y Cajal, uniquement dans les mécanismes de remodelage synaptique et de synaptogenèse. Dans le dernier chapitre de son œuvre *Degeneration and Regeneration of the Nervous System*, il souligne cependant que cela reste une hypothèse et qu'elle devrait être révisée si des preuves tangibles de régénération nerveuse étaient découvertes (Ramon y Cajal, 1928). Pourtant, lorsque des observations de possible mitose cellulaire dans le système nerveux central ont été rapportées dans la première moitié du 20^{ème}

siècle, celles-ci ont largement été ignorées par le reste de la communauté scientifique (Hamilton, 1901; Allen, 1912). De même, les travaux de Joseph Altman suggérant la formation de nouveaux neurones à l'âge adulte ont été accueillis avec scepticisme, reflétant la prédominance du dogme établi par Ramón y Cajal. Dans une série d'expériences, Altman et ses collaborateurs ont utilisé la thymidine tritiée, un analogue radiomarké de la thymidine qui s'incorpore à l'ADN (acide désoxyribonucléique), et ont observé par autoradiographie la formation de nouveaux neurones dans le cerveau adulte de plusieurs mammifères, notamment dans la formation hippocampique et les bulbes olfactifs (Altman, 1962, 1963; Das and Altman, 1965; Altman and Das, 1967). Malgré ces avancées, leurs découvertes ont été largement négligées, en partie à cause de doutes sur la fiabilité des techniques employées. Ce n'est qu'avec les travaux ultérieurs menés dans les années 70 et 80 par Kaplan (Kaplan and Hinds, 1977; Kaplan, 1981; Kaplan *et al.*, 1985), Bayer (Bayer, 1982; Bayer *et al.*, 1982) et Nottebohm (Goldman and Nottebohm, 1983; Alvarez-Buylla and Nottebohm, 1988; Nottebohm, 1989) que l'idée d'une neurogenèse à l'âge adulte a commencé à gagner du terrain au sein de la communauté scientifique. Nottebohm, en particulier, a joué un rôle déterminant dans cette reconnaissance. À travers une série d'expériences sur les canaris, il a en effet pu démontrer que l'apprentissage du chant chez cette espèce dépendait de la formation de nouvelles cellules dans des régions spécifiques du cerveau associées à cette capacité. Ces cellules ont notamment pu être détectées par autoradiographie après injection de thymidine tritiée, et identifiées comme des nouveaux neurones grâce à des techniques de microscopie électronique et d'électrophysiologie.

Bien que l'idée d'une plasticité cérébrale continue par l'ajout de nouveaux neurones commençait à gagner du terrain à cette époque, elle rencontrait toujours une résistance notable, en particulier de la part de Pasko Rakic. Ce dernier, après avoir initialement rejeté l'idée de la neurogenèse adulte, a finalement reconnu son existence, mais a exclu qu'elle puisse se produire chez les primates non humains et les humains (Rakic, 1985). Toutefois, l'émergence de la BrdU (5-bromo-2'-deoxyuridine), un analogue synthétique de la thymidine s'incorporant à l'ADN lors de la division cellulaire mais pas spécifiquement lors de sa réparation, a pavé la voie à l'étude de la prolifération cellulaire grâce au marquage immunohistochimique. Cette avancée a en effet eu l'avantage conséquent de permettre la détermination de la nature des cellules en division grâce à des doubles marquages avec des marqueurs spécifiques de différents types cellulaires (Miller and Nowakowski, 1988). Profitant de cette avancée technologique, Elizabeth Gould a alors pu montrer la présence de neurogenèse adulte chez le primate non humain, notamment au niveau du GD de l'hippocampe (Gould *et al.*, 1999a), et de la zone sous-ventriculaire (Gould *et al.*, 1999b). Ces travaux ont par la suite été confirmés par l'équipe de Rakic elle-même (Kornack and Rakic, 1999). En parallèle à cela, Peter Eriksson et Fred Gage, avec leurs

collaborateurs, ont de leur côté étudié pour la première fois des cerveaux de patients adultes humains atteints de cancer à qui l'on avait injecté de la BrdU pour suivre l'évolution des cellules tumorales. En utilisant un double marquage pour la BrdU et des marqueurs neuronaux spécifiques, ils ont finalement apporté la preuve de l'existence de prolifération cellulaire dans le GD de cerveaux adultes humain (Eriksson *et al.*, 1998).

1.2 ... à une nouvelle remise en question ?

Il aura finalement fallu attendre près de 40 ans entre les premières découvertes d'Altman et l'acceptation générale à la fin des années 1990 du dogme de la neurogenèse adulte dans le cerveau de nombreuses espèces, y compris l'humain (Owji and Shoja, 2020). Deux principales niches neurogéniques ont pu être identifiées : l'une située dans la zone sous-ventriculaire, associée à la neurogenèse olfactive adulte, et l'autre dans la zone sous-granulaire du GD de l'hippocampe, liée à la neurogenèse hippocampique adulte (NHA). Les neuroblastes, dérivés des cellules souches de ces zones, migrent via le courant rostral migratoire vers les bulbes olfactifs pour la neurogenèse olfactive, et vers la couche granulaire du GD pour la neurogenèse hippocampique (Abrous *et al.*, 2005). Il est à noter que la formation de nouveaux neurones a également pu être observée dans d'autres régions comme le néocortex (Gould *et al.*, 1999b, 2001), le striatum (Bédard *et al.*, 2002), l'amygdale (Bernier *et al.*, 2002) ou encore l'hypothalamus (Kokoeva *et al.*, 2005). Néanmoins, ces régions ne sont en général pas considérées comme neurogéniques au même titre que la zone sous-ventriculaire et la zone sous-granulaire du GD, puisqu'en général la formation de nouveaux neurones n'y est observée qu'après des lésions, avec des niveaux très faibles et/ou avec un manque de preuve d'intégration fonctionnelle.

L'acceptation et la reconnaissance de ce phénomène a ainsi suscité un engouement certain, comme en témoignent les plus de 7000 articles recensés sur cette thématique dans PubMed ces 10 dernières années, contre seulement 2000 sur les 10 années précédentes. Toutefois, de nouvelles études ont à nouveau mis en cause l'existence de neurogenèse adulte chez l'humain, d'abord dans le bulbe olfactif (Bergmann *et al.*, 2012), puis très récemment au niveau de l'hippocampe (Dennis *et al.*, 2016; Cipriani *et al.*, 2018; Sorrells *et al.*, 2018). L'étude de Sorrells, en particulier, a suscité de vives réactions, surtout après la publication d'une recherche contradictoire peu de temps après par Boldrini *et al.* (Boldrini *et al.*, 2018), ravivant le débat au sein de la communauté scientifique (Kempermann *et al.*, 2018; Lee and Thuret, 2018; Gage, 2019; Lucassen *et al.*, 2020a, 2020b). Dans ces deux études, une analyse immunohistochimique complète a été effectuée sur les GD de cerveaux humains récupérés *post-mortem* afin d'identifier la présence de cellules caractéristiques d'une activité neurogénique, incluant

notamment les progéniteurs et cellules souches neurales. Alors que Sorrells et ses collaborateurs rapportent une diminution de la neurogenèse jusqu'à l'adolescence, avec une absence de nouveaux neurones dans les hippocampes adultes, Boldrini et son équipe démontrent quant à eux une neurogenèse continue et constante tout au long de la vie. Il a été conclu que ces résultats divergents pourraient s'expliquer par des différences méthodologiques. En particulier, dans l'étude de Sorrells, les sujets inclus pouvaient présenter différentes pathologies influant la neurogenèse, l'intervalle entre le décès et la fixation du cerveau était plus longue, influençant certainement la préservation des protéines cibles (Lucassen *et al.*, 2020a) et seule une partie de l'hippocampe a été clairement analysée. À l'inverse, l'étude de Boldrini n'a inclus que des sujets en bonne santé physique et mentale, a utilisé des cerveaux fixés plus rapidement après la mort, et a été menée avec des méthodes de stéréologie permettant une quantification non biaisée des cellules marquées. Par la suite, une étude d'une grande rigueur méthodologique menée par l'équipe de María Llorens-Martín a permis de montrer à nouveau la persistance de la NHA jusqu'à des âges très avancés (Moreno-Jiménez *et al.*, 2019). Cette étude a par ailleurs montré une diminution significative de la neurogenèse chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, soulignant au passage l'importance d'étudier ce phénomène dans le cadre du déclin cognitif pathologique (Tobin *et al.*, 2019).

En somme, la question de la neurogenèse chez l'adulte, en particulier dans la région de l'hippocampe, demeure un sujet de débat animé au sein de la communauté scientifique. Malgré les divergences d'opinions, les preuves s'accumulent en faveur de l'existence de ce phénomène, notamment en ce qui concerne la NHA. L'élaboration de techniques innovantes, offrant une détection plus précise et authentique de la neurogenèse humaine, sera déterminante pour trancher définitivement cette question. En effet, les marqueurs cellulaires actuels de la neurogenèse proviennent en grande partie des études sur les rongeurs, et des variations d'expression inter-espèces pourraient influencer les interprétations (Kempermann *et al.*, 2018). Une méthode originale pour mesurer indirectement la neurogenèse a été la datation des neurones du GD au ^{14}C afin de déterminer leur âge (Spalding *et al.*, 2013). En mesurant les concentrations de cet isotope, les auteurs ont ainsi pu dater précisément les différentes cellules analysées, et mettre en évidence l'ajout d'environ 700 nouveaux neurones quotidiennement chez l'adulte, soulignant l'importance de ce processus dans la physiologie cérébrale. Notons finalement que le débat est d'autant plus ouvert concernant la neurogenèse olfactive adulte chez l'humain, même si de nombreuses études apportent des preuves de son existence, avec, potentiellement, des différences de mécanismes par rapport aux autres espèces (Hahn *et al.*, 2005; Marei *et al.*, 2012; Durante *et al.*, 2020). Dans ce chapitre, nous approfondirons les mécanismes et fonctions de la NHA. Il est essentiel de garder en mémoire que la plupart des données proviennent

d'études sur les rongeurs, et que, bien qu'il semble exister une certaine homologie entre les espèces, des variations spécifiques ne peuvent être écartées.

2. Le Gyrus Denté : région neurogénique de l'Hippocampe

Pour bien appréhender les mécanismes de la NHA, il est essentiel de les situer dans un contexte plus large. L'intégration de nouveaux neurones au sein d'un réseau déjà établi n'est pas un phénomène neutre : elle implique une reconfiguration continue des circuits préexistants. L'incorporation de ces nouvelles cellules a ainsi des répercussions locales au niveau du GD, mais elle influence également l'ensemble du circuit hippocampique. Il est donc important de décrire brièvement les réseaux de la formation hippocampique et du gyrus denté.

2.1 L'Hippocampe

i. Anatomie

Depuis les premières observations du patient H.M. qui présentait des troubles de la mémoire après ablation d'une partie de son lobe temporal, l'hippocampe - l'une des structures resectées - est devenu le centre d'intenses recherches (Scoville and Milner, 1957). Traditionnellement, cette structure, présente chez tous les mammifères et remarquablement conservée entre les espèces, est associée à des fonctions clés de mémoire épisodique et de navigation spatiale, mais également à la régulation des émotions et du stress via une place importante dans le rétrocontrôle de l'axe HHS. Comme évoqué lors du premier chapitre, la formation hippocampique, au sens large, englobe l'hippocampe proprement dit ainsi que des régions parahippocampiques (**Figure 9**). Ces dernières comprennent, chez le rongeur, le cortex entorhinal, perirhinal et postrhinal (équivalent au cortex parahippocampique chez le primate), ainsi que le presubiculum et le parasubiculum. L'hippocampe lui-même est généralement divisé en trois régions principales : le gyrus denté (GD), la corne d'Ammon (composée des aires CA1, CA2, CA3 et CA4) et le subiculum, zone de transition entre le CA1 et le cortex entorhinal (Andersen, 2007; van Strien *et al.*, 2009).

L'hippocampe adopte une forme de C étiré, s'étendant le long d'un axe longitudinal appelé axe septo-temporal ou dorso-ventral chez le rongeur. D'un point de vue fonctionnel et structurel, il semble que l'hippocampe puisse être segmenté en régions dorsale, intermédiaire et ventrale. Chez les primates

A

Connexions avec les aires néo-corticales

Cortex Entorhinal

Sub

CA1

CA2

CA3

fi

GD

fm

vp

Connexions avec les régions sous-corticales

B

D

C

Dr

R

V

FH

POR

septal

temporal

CE

PER

AMY

C

CA1

CA2

CA3

Sub

fh

cm

sl-m

sr

sl

cp

so

GD

CE

Para

Pre

hi

cg

fi

A. Représentation des composants principaux de la connectivité de la formation hippocampique et des régions associées. Notamment la projection du cortex entorhinal vers les cellules granulaires du gyrus denté, appelée voie perforante (vp); les fibres moussues (fm) issues des neurones granulaires contactant les cellules pyramidales du champ CA3 de l'hippocampe; et les collatérales de Schaffer (cs) des cellules pyramidales du CA3 innervant les cellules pyramidales du CA1. Les connexions intrinsèques à la région hippocampique sont représentées par des traits pleins tandis que les connexions extrinsèques sont représentées par des traits pointillés. **B.** Position de la formation hippocampique (FH) dans le cerveau de rat. La FH est indiquée en orange, entourée des différentes structures associées. Le pôle septal et le pôle temporal sont également indiqués. **C.** Dessin d'une coupe horizontale d'hippocampe de rat représentant les différentes régions et couches. Les chiffres romains représentent les couches corticales. AMY: Amygdale; C: caudal; CA1: champs CA1 de l'hippocampe; CA2: champs CA2 de l'hippocampe; CA3: champs CA3 de l'hippocampe; CE: cortex entorhinal; cg: couche granulaire; cm: couche moléculaire; cs: collatérales de Schaffer; D: dorsal; Dr: droit; fh: fissure hippocampique; fi: fimbria; fm: fibres moussues; G: gauche; GD: gyrus denté; hi: hile; Para: parasubiculum; PER: cortex perirhinal; POR: cortex postrhinal; Pre: presubiculum; R: rostral; sl: stratum lucidum; sl-m: stratum lacunosum moleculare; so: stratum oriens; sr: stratum lucidum; Sub: subiculum; V: ventra; l vp: voie perforante. Adapté par le merveilleux Thomas Kerloch d'après (Amaral and Lavenex, 2007; Kerr et al., 2007)

60

polymorphe, dénommée *stratum oriens* pour la corne d'Ammon et *hile* pour le GD, principalement composée d'interneurones, ainsi que des dendrites basales et des axones des cellules principales ; une couche de cellules principales, appelée couche pyramidale pour la corne d'Ammon et couche granulaire pour le GD, contenant des cellules principales excitatrices et de nombreux interneurones inhibiteurs ; et enfin, une couche moléculaire, que l'on peut également subdiviser en trois ou quatre sous-parties. Notons qu'une couche cellulaire peut également être distinguée au niveau du GD, située entre la couche granulaire et le hile : il s'agit de la zone sous-granulaire qui abrite notamment les cellules souches neurales impliquées dans la neurogenèse comme nous le verrons dans les prochaines sections (Amaral and Witter, 1989; Freund and Buzsáki, 1996).

ii. *Connectivité*

Comme évoqué précédemment, l'hippocampe semble être un centre crucial pour la mémoire épisodique et l'apprentissage spatial, permettant la formation et le rappel des souvenirs. Il joue ainsi un rôle majeur dans la création d'une représentation unifiée des informations provenant de diverses régions du cerveau. Cette représentation unifiée facilite la cohérence et la contextualisation des expériences vécues, contribuant ainsi à une compréhension globale et à l'intégration des informations sensorielles et cognitives dans notre mémoire. Pour cela, l'hippocampe nécessite donc une large connectivité avec d'autres structures corticales et sous-corticales (connectivité extrinsèque), lui permettant d'accéder à une variété d'informations. Par ailleurs, au sein même de ses différentes sous-régions, l'hippocampe est une structure aux connexions complexes, lui permettant d'intégrer correctement les différentes informations (connectivité intrinsèque) (Eichenbaum *et al.*, 2007; Knierim, 2015).

L'hippocampe reçoit la grande majorité de ses afférences par les régions parahippocampiques (**Figure 10**). Le cortex entorhinal y occupe notamment une place centrale, puisqu'il agit comme une passerelle entre le néocortex, via des connexions directes d'une part, et des connexions indirectes passant par le cortex périrhinal et postrhinal d'autre part, et l'hippocampe. Le cortex périrhinal reçoit la majorité de ses afférences d'aires corticales associatives de toutes les modalités sensorielles, tandis que le cortex postrhinal reçoit essentiellement des afférences des aires corticales associatives visuelles. De manière simplifiée, deux voies peuvent être décrites : d'un côté le cortex périrhinal projette sur la partie latérale du cortex entorhinal (CEL) afin de traiter les informations non spatiales liées aux objets et aux items (tout ce qui concerne le « quoi ? »), et de l'autre côté le cortex postrhinal projette sur la partie médiane du cortex entorhinal (CEM) afin de traiter les informations spatiales liées au contexte général (tout ce qui concerne le « où ? »). Ces informations convergent ensuite vers l'hippocampe, en

particulier sur le GD, via la voie perforante, afin qu'une représentation unifiée des différentes informations sensorielles puisse être faite. Bien sûr, il s'agit là d'un schéma simplifié, puisqu'en plus de cela, les cortex périrhinaux et postrhinaux entretiennent des connexions réciproques entre elles, et projettent également directement sur l'hippocampe. Outre ces afférences néocorticales indirectes via le cortex entorhinal, l'hippocampe reçoit également de nombreuses projections directes de régions corticales et sous-corticales, essentiellement en provenance du noyau septal médian (cholinergiques et GABAergiques) et du tronc cérébral (sérotoninergiques en provenance du noyau médian du raphé et noradrénergique en provenance du *locus caeruleus*), sans oublier d'autres structures telles que l'hypothalamus, le thalamus ou encore l'amygdale (voir premier chapitre) (van Strien *et al.*, 2009; Peng and Burwell, 2021).

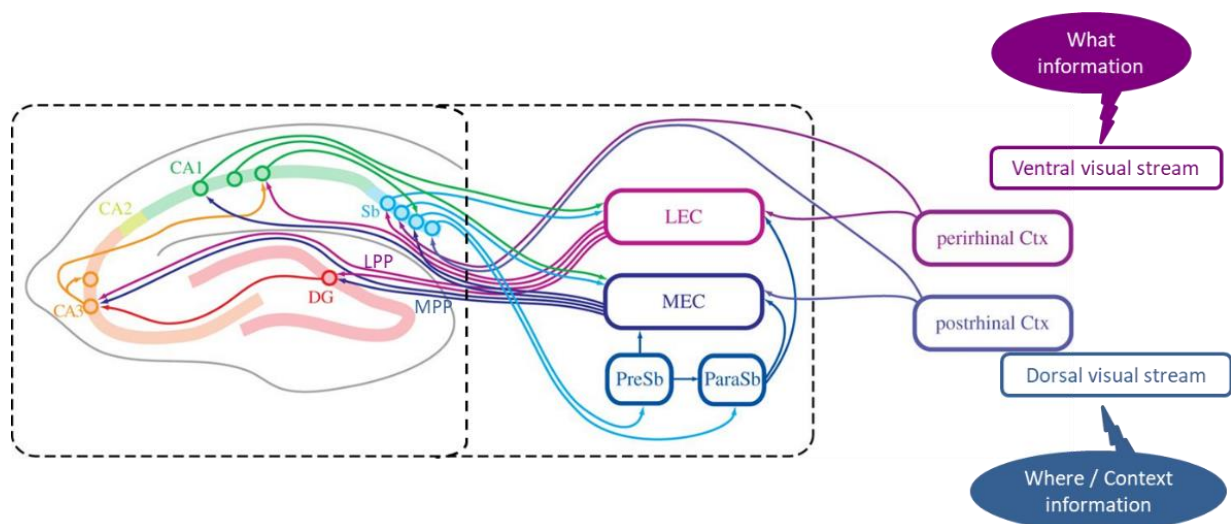


Figure 10 Les afférences parahippocampiques du gyrus denté

LEC : cortex entorhinal latéral ; MEC : cortex entorhinal médian ; PreSb : Pré subiculum ; ParaSb : Para subiculum ; LPP : voie perforante latérale ; MPP : voie perforante médiane. Extrait de (Hartley *et al.*, 2014).

Une fois les informations reçues, celles-ci sont traitées au sein même de l'hippocampe. Classiquement, une boucle « tri synaptique » unidirectionnelle est décrite (Amaral, 1993). Les afférences en provenance du cortex entorhinal arrivent principalement jusqu'aux neurones granulaires du GD par la voie perforante, constituant la première synapse. Ces neurones granulaires envoient à leur tour des afférences axonales, appelées fibres moussues, vers les neurones pyramidaux du CA3, formant la deuxième synapse. Ces neurones du CA3 projettent ensuite vers le CA1 par l'intermédiaire des collatérales de Schaffer, établissant la troisième synapse. Le CA1 renvoie finalement des projections au cortex entorhinal en passant par le subiculum, bouclant ainsi le circuit. À cette boucle

s'ajoutent des projections collatérales récurrentes du CA3 vers d'autres neurones du CA3, mettant en évidence le rôle présumé de cette zone dans des mécanismes auto-associatifs, essentiels pour la mémoire. À nouveau, cette vue classique ne rend pas compte de la richesse et la complexité des connexions intra hippocampiques. Par exemple, le cortex entorhinal émet également des projections directes vers le CA3, le CA1 et le subiculum. Le CA3 projette aussi rétroactivement vers le GD par l'intermédiaire des cellules moussues (« mossy cells ») du hile (Scharfman, 2007). Enfin le CA2, qui a longtemps été considéré comme une zone de transition entre CA3 et CA1, possède en réalité des fonctions et une connectivité singulière même si celle-ci fait encore l'objet de recherche (Kohara *et al.*, 2014; Chevalayre and Piskorowski, 2016).

Finalement, l'hippocampe dispose de deux principales voies de sortie. La première, indirecte, transite par le cortex entorhinal et les zones parahippocampiques pour rejoindre diverses régions néocorticales, y compris le cortex préfrontal (comme mentionné dans le premier chapitre). La seconde emprunte des projections directes du CA3 et du CA1, dont les efférences constituent la fimbria, prolongée par le fornix. Le septum latéral est la cible principale de ces projections, bien que l'hippocampe émette également des projections directes vers d'autres zones telles que le striatum, l'amygdale, les corps mamillaires ou encore le noyau de la strie terminale (Andersen, 2007). Ainsi, la région hippocampique est un carrefour important dans le cerveau, où des signaux diversifiés issus de différentes régions sont captés et traités. En retour, ces informations transformées sont transmises vers des zones clés, impactant une gamme étendue de fonctions, de la régulation hormonale à la cognition.

2.2 Le Gyrus Denté

i. Anatomie

Au sein de l'hippocampe, le GD constitue la principale voie d'entrée de l'information. Il peut être subdivisé en quatre couches distinctes comme nous venons de le voir : les couches moléculaire, granulaire, sous-granulaire et le hile qui correspond à la couche polymorphe. Les trois premières couches prennent une forme de V ou de U venant entourer le hile, le tout s'imbriquant dans la corne d'Ammon. La portion la plus proche du CA1 est appelée lame suprapyramidale par opposition à la lame infrapyramidale qui se situe à l'opposé. La couche moléculaire, la plus externe, abrite principalement les dendrites des neurones de la couche granulaire et les axones des afférences du GD, en majorité issues du cortex entorhinal via la voie perforante. La couche granulaire est caractérisée par 6 à 8 strates denses de petits corps cellulaires des neurones granulaires (Seress and Pokorny, 1981). Ces neurones glutamatergiques excitateurs sont plus nombreux au niveau dorsal qu'au niveau ventral chez le rongeur, à l'inverse des neurones pyramidaux du CA3 sur lesquels ils projettent (Amaral and

Lavenex, 2007). En plus de ces neurones excitateurs, l'on retrouve également des interneurons inhibiteurs dans cette couche (**Figure 11**).

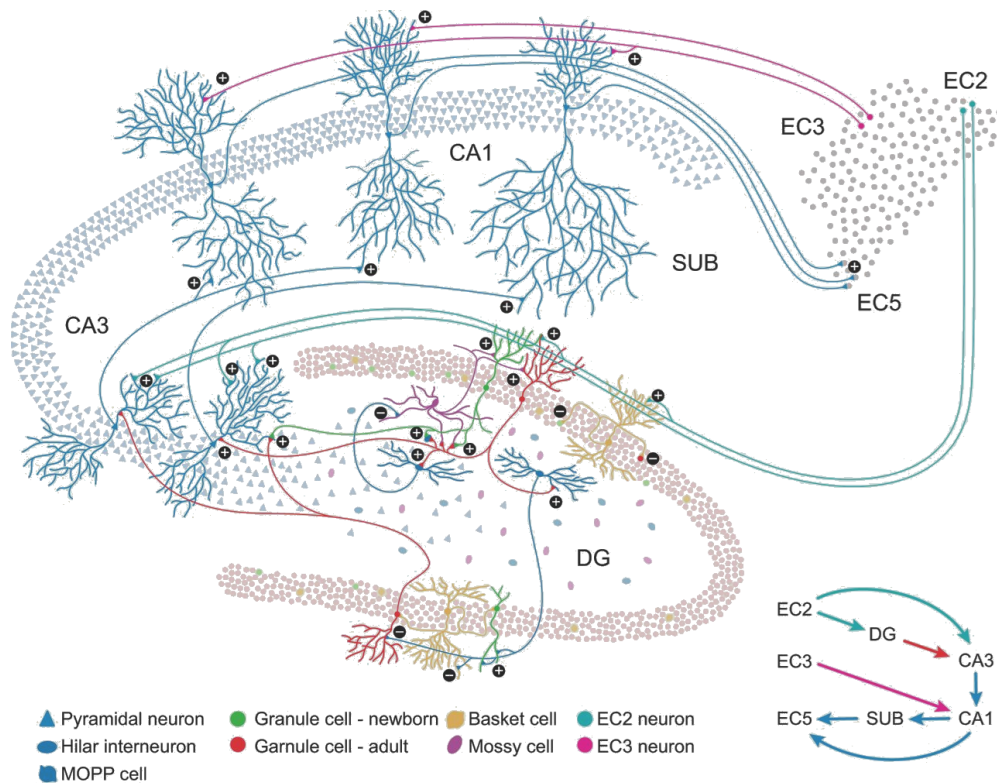


Figure 11 Connectivité intrinsèque et diversité cellulaire du gyrus denté

Le GD possède un circuit local complexe, avec des interneurons inhibiteurs et des neurones de rétroaction excitateurs (cellules moussues) qui participent au comportement du réseau. Les cellules granulaires du GD projettent dans la région CA3 qui, en plus d'une connexion récurrente robuste, projette ensuite dans la région CA1. Le CA1 projette ensuite vers le cortex entorhinal et les régions du subiculum, fermant ainsi la « boucle hippocampique ». Extrait de (Aimone *et al.*, 2014).

La couche sous-granulaire est majoritairement peuplée d'interneurones inhibiteurs appelés cellules en panier (« basket cells ») qui viennent entourer les corps cellulaires et les segments initiaux des axones des neurones granulaires. D'autres neurones GABAergiques y résident, ainsi que les cellules souches à l'origine de la neurogenèse. Le hile, bien que moins exploré, est riche en diversité cellulaire, incluant notamment les cellules moussues, neurones glutamatergiques régulant l'activité des neurones granulaires soit en les activant directement, soit en les inhibant par l'intermédiaire des interneurons (Scharfman, 2016). C'est également dans cette zone que passent les axones des neurones granulaires (fibres moussues) avant d'atteindre le CA3.

ii. Connectivité

La plupart des connexions arrivant au GD se localisent dans la couche moléculaire et proviennent du cortex entorhinal par la voie perforante (**Figure 12**). Les dendrites des neurones granulaires situées dans le tiers supérieur de cette couche sont connectées aux afférences excitatrices du CEL, tandis que celles du tiers médian sont liées au CEM (Witter, 2007). Le tiers inférieur, quant à lui, reçoit essentiellement des afférences excitatrices en provenance des cellules moussues du hile, via des projections ipsilatérale et contralatérale, ainsi que d'autres afférences en provenance du noyau supramamillaire de l'hypothalamus ou encore du noyau septal médian. Le GD est également modulé par des afférences directes au niveau du hile, qui peuvent être cholinergiques (du noyau septal médian), noradrénergiques (du *locus caeruleus*), dopaminergiques (de l'aire tegmentale ventrale) ou sérotoninergiques (des noyaux du raphé) (Amaral *et al.*, 2007). De nombreux interneurons GABAergiques, présents dans les différentes couches du GD, viennent également réguler l'activité des neurones granulaires et des cellules moussues, le tout contribuant à une activité éparse de cette structure, avec un nombre réduit de neurones actifs et des taux de décharge plus bas que dans les structures en amont et en aval (Krueppel *et al.*, 2011).

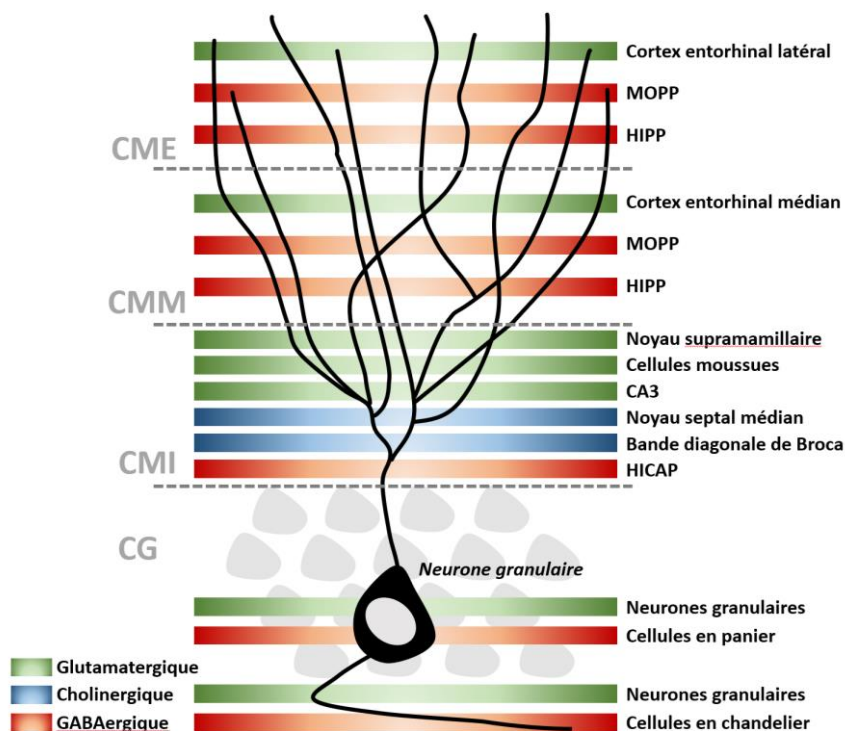


Figure 12 Connectivité des neurones granulaires du gyrus denté

CME : couche moléculaire externe ; CMM : couche moléculaire médiane ; CMI : couche moléculaire inférieure ; CG : couche granulaire ; MOPP : molecular layer perforant path-associated cells ; HIPP : hilar perforant path-associated cells ; HICAP : hilar commissural-associated pathway related cells. Réalisé par Nicolas Blin, dit le « beau-gosse ».

Les neurones granulaires du GD projettent ensuite vers les neurones pyramidaux du CA3 via un axone non myélinisé, nommée fibre moussue. Ces connexions se distinguent par leur morphologie atypique en forme de gros bouton synaptique, souvent appelées synapses détonatrices. On estime qu'un neurone granulaire peut influencer entre 14 et 28 neurones pyramidaux, tandis qu'un neurone pyramidal reçoit les signaux d'environ cinquante neurones granulaires (Amaral *et al.*, 1990). Outre leurs connexions avec le CA3, les fibres moussues établissent de multiples liaisons avec les cellules moussues et les interneurons du hile et du CA3, indiquant un potentiel effet inhibiteur sur cette zone hippocampique (Acsády *et al.*, 1998).

En conclusion, les régions hippocampiques, et notamment le GD, entretiennent des liaisons étroites et structurées avec de nombreuses aires cérébrales. La formation de nouveaux neurones au sein du GD entraîne donc une dynamique constante de réorganisation et de remodelage de ces circuits. Ces néo-neurones vont en effet s'ajouter et s'intégrer aux neurones déjà présents, entrant en compétition avec ces derniers. La prochaine section s'intéressera à décrire plus en détail ce processus de formation des neurones à l'âge adulte.

3. Mécanismes de la Neurogenèse Hippocampique Adulte

3.1 Des cellules souches neurales aux nouveaux neurones

La NHA est un processus dynamique finement régulé qui permet de former des nouveaux neurones au sein de la couche granulaire du GD à partir des cellules souches neurales présentes dans la zone sous-granulaire (**Figure 13**). Des étapes de prolifération, différenciation, maturation, migration et survie sont nécessaires pour que ces neurones formés à l'âge adulte (N-adu) s'intègrent correctement au réseau hippocampique. Au cours de ces étapes successives, différents marqueurs sont exprimés par les cellules en cours de formation (Abrous *et al.*, 2005; Toni and Schinder, 2015; Zhang and Jiao, 2015; Gonçalves *et al.*, 2016b).

Les cellules souches neurales, présentes dans la zone sous-granulaire, ont en général une morphologie assez particulière avec un soma triangulaire dans la zone sous-granulaire associé à un long prolongement apical qui s'étend à travers la couche granulaire jusqu'à atteindre la couche moléculaire, le tout rappelant la morphologie des cellules de la glie radiaire qui sont les progéniteurs neuronaux lors du développement du cerveau. Pour cette raison, ces cellules sont souvent appelées

« radial glial-like stem cells » ou cellules de type 1. Elles sont notamment identifiables par l'expression de marqueurs tels que la Nestine, Sox2 ou encore la GFAP (glial fibrillary acidic protein). Ces cellules sont multipotentes (au moins *in vitro*), et majoritairement quiescentes mais capables de s'autorenouveler lentement par division symétrique, ou de donner naissance à différentes cellules progénitrices par division asymétrique, appelées cellules de type 2, pouvant par la suite générer des neurones mais aussi des cellules gliales (Filippov *et al.*, 2003; Gebara *et al.*, 2016). Les cellules de type 2 sont de petites cellules possédant de courts prolongements parallèles à la CG et formant des groupements de progéniteurs dans la zone sous-granulaire. Elles prolifèrent abondamment de par leur forte activité mitotique, et sont également appelées cellules progénitrices intermédiaires. Deux types de ces cellules ont été décrites : les cellules de type 2-a qui expriment toujours la Nestine et Sox2, mais plus la GFAP ; et les cellules de type 2-b qui sont les cellules qui vont s'engager dans la voie de différenciation neuronale, caractérisées par une expression progressive de différents marqueurs comme Tbr2 (T-box brain protein 2). Ces cellules n'expriment d'ailleurs plus Sox2 et, de fait, commencent donc à migrer de façon tangentielle par rapport à la couche granulaire (Kempermann *et al.*, 2004; Suh *et al.*, 2007).

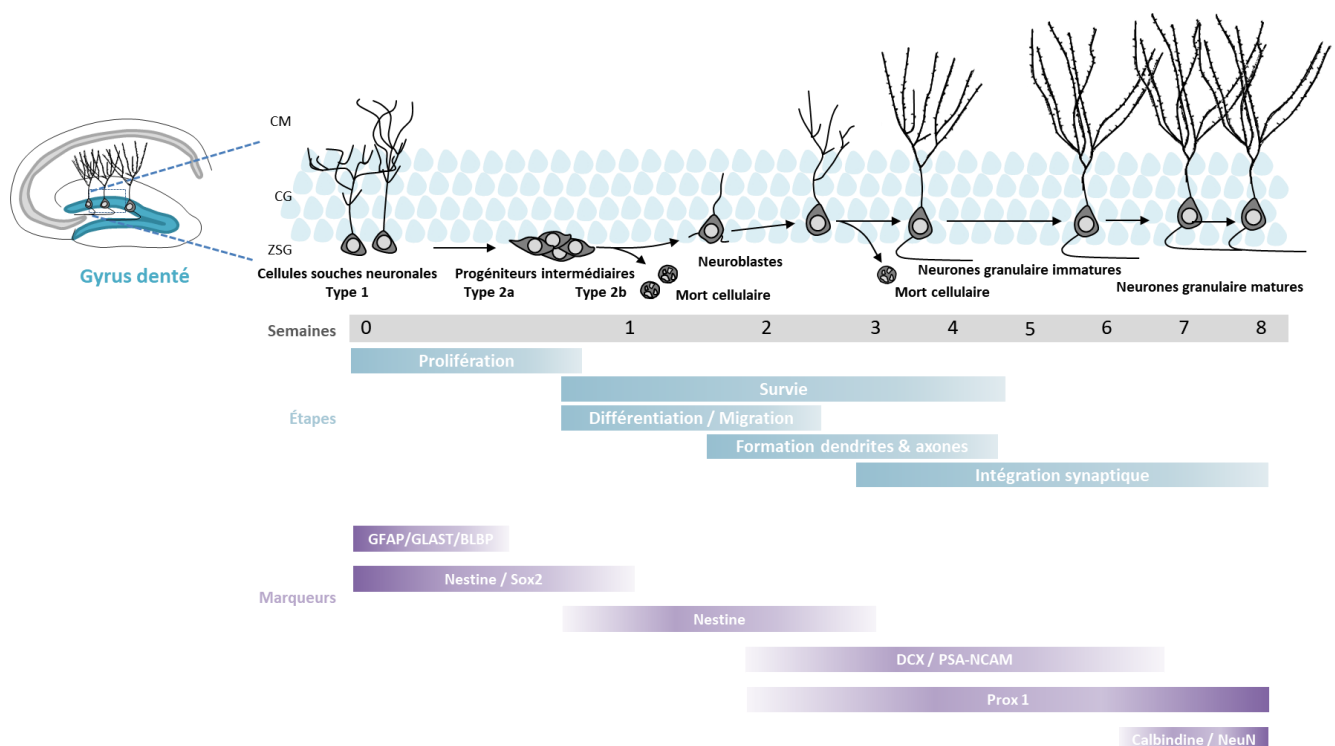


Figure 13 Les étapes de la neurogenèse hippocampique adulte

Ces cellules progénitrices intermédiaires se différencient finalement en cellules de type 3 ou neuroblastes, qui possèdent un court prolongement vertical et n'expriment plus Tbr2 mais des marqueurs caractéristiques des neurones immatures comme la DCX (doublecortine), PSA-NCAM – une molécule d'adhésion neuronale – ou encore Prox1 – un facteur de transcription neuronal. Progressivement, ces neuroblastes migrent en dehors de la zone sous-grulaire vers la partie la plus interne de la couche granulaire et voient leur activité proliférative se réduire, passant dans une phase post-mitotique où ils vont se différencier en neurones granulaires immatures. À mesure que ces cellules migrent et mûrissent, l'expression de DCX diminue et elles commencent à exprimer des marqueurs de neurones matures comme NeuN (neuronal nuclei) ou la calbindine – une protéine de transport. Après une période de 7 à 8 semaines chez la souris, ces neurones s'intègrent pleinement dans la couche granulaire, atteignant en apparence une maturité fonctionnelle et structurelle (van Praag *et al.*, 2002; Kempermann *et al.*, 2004; Zhao *et al.*, 2006).

3.2 Survie, intégration et maturation des nouveaux neurones

i. Survie et intégration

Chaque jour, il est estimé qu'environ 3000 nouvelles cellules sont formées au cours de la NHA chez la souris adulte et 9000 chez le rat (Cameron and McKay, 2001; Snyder *et al.*, 2009). Cependant, en conditions basales, 60 à 80% de ces cellules meurent par apoptose dans le mois suivant leur apparition. Ce phénomène est attribué à deux vagues successives de mort cellulaire, permettant uniquement à une fraction des nouveaux neurones de s'intégrer de manière durable (Denoth-Lippuner and Jessberger, 2021). La première vague, influencée par le gène pro-apoptotique Bax, se produit entre 24 et 48 heures après les premières divisions des cellules progénitrices (Sun *et al.*, 2004). De façon surprenante, les causes exactes de cette première vague demeurent méconnues. La seconde vague débute à partir de la deuxième semaine post-division, coïncidant avec la période où les neurones nouvellement formés commencent à établir des connexions synaptiques. Ceci suggère que la survie de ces neurones pourrait dépendre de leur capacité à s'intégrer correctement au réseau hippocampique préexistant, en répondant notamment à certaines afférences spécifiques. À cet égard, une étude a révélé que l'altération de la signalisation glutamatergique via la suppression du récepteur NMDA chez les nouveaux neurones réduisait leur survie (Tashiro *et al.*, 2006a). Bien entendu, d'autres facteurs, internes ou externes, peuvent également influencer la survie et l'intégration de ces neurones, comme nous l'explorerons plus loin en partie.

Les neurones ainsi formés s'ajoutent aux neurones granulaires du GD dont la grande partie provient de la neurogenèse développementale (*i.e.* les neurones granulaires formés durant la période

embryonnaire et post-natale précoce). L'introduction de nouvelles cellules dans un système préétabli soulève une interrogation majeure : ces cellules naissantes remplacent-elles les anciennes ou s'ajoutent-elles simplement à la structure existante ? Dans certains contextes, comme au niveau du bulbe olfactif lors de la neurogenèse olfactive adulte, les nouvelles cellules remplacent effectivement les anciennes (Imayoshi *et al.*, 2008). Dans d'autres cas, comme pour certaines cellules souches musculaires, elles s'ajoutent à la structure préexistante, entraînant un agrandissement de l'organe (Seale *et al.*, 2001). Concernant la NHA, la situation est plus complexe, puisque les cellules nouvellement formées pourraient remplacer spécifiquement des neurones développementaux ou adultes, voire les deux de manière aléatoire. La vérité quant à ces mécanismes reste encore énigmatique. Bien que diverses études aient apporté des éléments en faveur de l'une ou l'autre de ces hypothèses, une réponse définitive fait toujours défaut. Il est nécessaire que de nouvelles approches expérimentales soient élaborées pour éclaircir ce mystère, comme récemment suggéré par Olpe et Jessberger (Olpe and Jessberger, 2023).

ii. Maturation

Comme évoqué précédemment, il faut environ 6 à 8 semaines pour qu'un neurone mature soit formé à partir du neuroblaste. Durant cette période, les neurones subissent des transformations majeures, tant sur le plan morphologique que physiologique et fonctionnel (Aimone *et al.*, 2014).

Au cours des quinze premiers jours, les neurites de ces neurones commencent à apparaître. Une dendrite apicale émerge, atteignant le tiers inférieur de la couche moléculaire en une semaine. Deux semaines après leur formation, les premières épines dendritiques apparaissent (Zhao *et al.*, 2006). La troisième semaine est marquée par une effervescence d'activité structurale : les dendrites se ramifient davantage, s'étendant jusqu'au tiers supérieur de la couche moléculaire. Parallèlement, une explosion du nombre d'épines dendritiques est observée, marquant le début d'une phase cruciale d'intégration fonctionnelle (Tashiro *et al.*, 2007). Cependant, cette profusion d'épines connaît par la suite une régression, résultant d'un élagage dendritique (Gonçalves *et al.*, 2016a). Simultanément, un axone se développe, traversant le hile pour rejoindre le CA3, établissant des premières connexions quelques jours avant l'apparition des épines dendritiques. Au cours de leur maturation, ces neurones établissent ensuite des interactions avec diverses cellules du hile, dont les cellules moussues et les interneurons, via des synapses en passant, et avec les neurones pyramidaux du CA3 (Toni *et al.*, 2008). Plus récemment, il a été montré que ces neurones projettent également au niveau du CA2 (Llorens-Martín *et al.*, 2015). Il était autrefois admis que, une fois matures, les neurones nouvellement formés étaient morphologiquement indistincts des neurones granulaires issus du développement. Néanmoins, des recherches récentes remettent en question cette idée (Kerloch *et al.*, 2019; Cole *et al.*, 2020). En effet,

des distinctions notables ont été identifiées, telles qu'une arborisation dendritique différente et une position spécifique au sein de la couche granulaire, les neurones issus de la neurogenèse adulte se situant généralement dans la partie la plus interne de cette couche (Kerloch *et al.*, 2019).

En parallèle de leur maturation morphologique, ces neurones formés à l'âge adulte (N-adu) traversent des étapes cruciales de maturation physiologique et fonctionnelle. Bien que les chronologies exactes puissent varier selon les études, les espèces, ou le sexe, l'on distingue généralement trois phases majeures. Durant les deux à trois premières semaines, les neurones sont encore dans une phase d'immaturité prononcée. Initialement, ils sont activés toniquement par le GABA ambiant, avant d'être progressivement innervés par des afférences GABAergiques, émanant des interneurons inhibiteurs des différentes couches du GD (Ge *et al.*, 2006; Laplagne *et al.*, 2006). Un phénomène notable à ce stade initial est l'effet excitateur du GABA sur ces jeunes neurones (Heigele *et al.*, 2016). Cette spécificité est en partie due à un déséquilibre dans l'expression de certains canaux ioniques. En particulier, NKCC1, qui favorise l'entrée des ions chlorure, est prédominant par rapport à KCC2, qui en facilite la sortie. Cette configuration conduit à une accumulation de chlore à l'intérieur du neurone. La fixation du GABA sur son récepteur induit alors une sortie de chlore, conduisant à une dépolarisation de la cellule (Markwardt *et al.*, 2009). Avec la progression de la maturation, ce rapport s'inverse, rétablissant l'effet hyperpolarisant inhibiteur du GABA typique des neurones matures. Parallèlement, ces neurones commencent à être sollicités par des afférences glutamatergiques, issues notamment du cortex entorhinal et des cellules moussues du hile (Deshpande *et al.*, 2013). Entre la quatrième et la sixième semaine, les neurones entrent dans une « période critique » de leur développement. Comparativement aux neurones granulaires matures, ils manifestent une hyperexcitabilité et une hyperplasticité, répondant à un large éventail de stimuli (Schmidt-Hieber *et al.*, 2004; Zhao *et al.*, 2006; Spanpanato *et al.*, 2012; Brunner *et al.*, 2014). Cela est dû, en partie, à une augmentation de la concentration de canaux calciques ainsi que de récepteurs NMDA, induisant une réduction de leur seuil d'induction de la potentialisation à long terme ainsi qu'une augmentation de l'amplitude de leurs réponses (Huckleberry and Shansky, 2021). Durant cette période, ils établissent également des contacts directs transitoires avec les neurones granulaires matures comme nous le reverrons par la suite (Vivar *et al.*, 2012; Luna *et al.*, 2019). Passé ce stade, de la sixième à la huitième semaine et au-delà, ces neurones sont davantage sous l'influence d'afférences inhibitrices, réduisant leur hyperexcitabilité. Ils atteignent alors une maturité fonctionnelle, présentant *a priori* les mêmes propriétés électrophysiologiques que celles des neurones granulaires matures (Zhao *et al.*, 2006).

4. De la Neurogenèse Hippocampique Adulte au PTSD : implications fonctionnelles

4.1 L'étude des fonctions des nouveaux neurones

Nous venons de décrire les différentes étapes conduisant à la formation et l'intégration de nouveaux neurones adultes au sein du GD. Il apparaît que ces neurones pourraient jouer un rôle crucial lors de leur phase immature, puisqu'ils présentent une plasticité synaptique et une excitabilité intrinsèque élevées, ce qui pourrait sous-tendre une grande partie des fonctions attribuées à la NHA. Toutefois, une précision s'impose : même si l'on a longtemps postulé que, une fois intégrés et complètement matures, les N-adu se comportaient exactement comme les neurones granulaires développementaux, des recherches récentes suggèrent une nuance. Ainsi, des travaux récents menés au sein de l'équipe de Nora Abrous suggèrent que les N-adu matures pourraient assumer des fonctions distinctes de celles des neurones granulaires développementaux et adultes immatures (Tronel *et al.*, 2015; Montaron *et al.*, 2020; Kerloch *et al.*, 2021; Lods *et al.*, 2021, 2022; Masachs *et al.*, 2021). En plus d'être impliqués dans des fonctions différentes de celles des neurones développementaux, ces N-adu matures présentent également des caractéristiques morphologiques (Kerloch *et al.*, 2019) et électrophysiologiques (Masachs *et al.*, 2021; McHugh *et al.*, 2022) spécifiques. Par conséquent, le terme « neurone granulaire mature » est souvent utilisé à tort dans la littérature pour décrire à la fois les neurones développementaux et les neurones issus de la NHA matures, alors que des différenciations existent entre ces populations (Abrous *et al.*, 2022). Soulignons néanmoins que la majeure partie des fonctions attribuées à la NHA provient d'études axées sur le rôle des N-adu immatures (souvent âgés de 4 à 6 semaines). Cette dernière population nous intéressera plus particulièrement dans le cadre de cette thèse.

Le GD se caractérise donc par une riche hétérogénéité, où chaque population de neurones pourrait contribuer à un rôle spécifique dans l'éventail de ses fonctions. Les N-adu pourraient notamment prendre en charge certaines fonctions que les neurones développementaux ne peuvent assumer (Toda *et al.*, 2019). Au-delà de cette diversité cellulaire, le GD présente également des particularités structurelles et fonctionnelles. À l'instar de l'ensemble de l'hippocampe, le GD peut se diviser selon un axe dorso-ventral. La portion dorsale du GD est généralement liée à des fonctions cognitives, en particulier l'apprentissage et la mémoire spatiale et contextuelle (Kheirbek *et al.*, 2013). En contraste, la portion ventrale du GD est davantage associée à la régulation émotionnelle, la gestion du stress, la reconnaissance sociale et les comportements motivationnels (Kheirbek *et al.*, 2013; Kesner, 2018).

Ces différences s'expliquent essentiellement par des différences de connectivité et d'expression génique entre GD dorsal et ventral (Fanselow and Dong, 2010; Strange *et al.*, 2014). En particulier, des afférences des parties caudo-latérales du cortex entorhinal (CEM et CEL) et des parties rostro-médiales parviennent respectivement au GD dorsal et ventral. L'information traitée par le GD est ensuite relayée au reste de l'hippocampe, dont la région dorsale se connecte principalement à des zones dédiées au traitement visuospatial, à la navigation et à la mémoire, tandis que la région ventrale s'oriente vers d'autres structures limbiques, telles que l'amygdale, l'hypothalamus mais aussi le CPF (Dolorfo and Amaral, 1998; Witter, 2007; Sun *et al.*, 2023). Une autre nuance anatomique du GD concerne la distinction entre la lame suprapyramidale et la lame infrapyramidale. Des études ont démontré que le CEM s'oriente principalement vers la lame infrapyramidale, tandis que le CEL vise davantage la lame suprapyramidale (Tamamaki and Nojyo, 1993). De plus, les neurones de la lame pyramidale ont généralement une densité dendritique plus élevée, du moins chez le rat (Desmond and Levy, 1985). Ainsi, les N-adu naissant dans ces différentes zones du GD pourraient tous sous-tendre des fonctions différentes, expliquant la complexité d'établir un modèle unifié pour toutes leurs fonctions (Christian *et al.*, 2020; Kempermann, 2022). Concernant l'axe dorso-ventral, il a effectivement été trouvé que les N-adu dorsaux étaient plutôt impliqués dans les processus mnésiques tandis que les ventraux dans la régulation de l'anxiété et la réponse aux antidépresseurs par exemple, même si lors de situations plus complexes cognitivement parlant, une action conjointe des N-adu dorsaux et ventraux est nécessaire (Tanti and Belzung, 2013; Wu and Hen, 2014). Néanmoins, une grande partie des études sur le rôle de la NHA ne font pas de distinction selon cet axe, principalement par limites techniques, puisque cibler spécifiquement la NHA dorsale ou ventrale reste compliqué. Cela est d'autant plus vrai lorsqu'il s'agit de trouver des différences entre N-adu de la lame suprapyramidale et infrapyramidale. Certaines études ont tout de même pu montrer une activation préférentielle des N-adu immatures de la lame suprapyramidale après exposition à différents contextes (Snyder *et al.*, 2012) et, plus récemment, que la survie des néoneurones de la lame suprapyramidale était d'avantage affectée par un protocole de stress chronique (Alves *et al.*, 2018), soulignant l'existence de différences fonctionnelles. À l'avenir, l'élaboration de nouvelles méthodologies permettra d'apporter des réponses plus précises à ces interrogations.

En tenant compte de cette complexité anatomique et fonctionnelle, et dans un souci de simplification, les rôles des N-adu évoqués lors des prochaines sections ne seront pas systématiquement spécifiés selon leur localisation précise au sein du GD. Une revue récente d'une centaine d'articles consacrés aux N-adu a permis de dresser un panorama des fonctions qui leur sont attribuées. Il ressort de cette analyse que près des deux tiers des études ont identifié un rôle

prépondérant de ces neurones dans la mémoire contextuelle et spatiale (Snyder and Drew, 2020). Par ailleurs, une portion significative des recherches met en lumière leur implication dans la régulation des comportements émotionnels, notamment les comportements anxieux (Revest *et al.*, 2009), dépressifs (Santarelli *et al.*, 2003), et la réponse au stress. Quelques études, bien que moins nombreuses, évoquent également leur rôle dans l'interaction sociale (Pereira-Caixeta *et al.*, 2018; Cope *et al.*, 2020), la prise de décision (Seib *et al.*, 2021) et l'addiction (Deroche-Gamonet *et al.*, 2019). Ces études utilisent en général des moyens de moduler la NHA, soit en jouant sur le nombre de nouveaux neurones, soit en jouant sur leur activité, afin de montrer leur nécessité dans ces différentes fonctions. Des manipulations génétiques temporaires ou permanentes, par exemple par surexpression de la protéine pro-apoptotique Bax (Dupret *et al.*, 2008; Revest *et al.*, 2009; Tronel *et al.*, 2012), l'injection de molécules antimitotiques ou une irradiation locale de l'hippocampe par rayons X sont des méthodes couramment utilisées pour limiter la prolifération cellulaire et la NHA (Shors *et al.*, 2001; Saxe *et al.*, 2006). Certains modèles génétiques, par exemple par suppression ciblée du gène pro-apoptotique Bax dans les cellules progénitrices, permettent au contraire de stimuler la NHA (Sahay *et al.*, 2011; Planchez *et al.*, 2021). Quant à la modulation de l'activité de ces N-adu, elle se fait généralement par des techniques d'optogénétique ou de chémogénétique via une transfection de gènes codant pour différents récepteurs. Pour que ces gènes ne soient transcrits que chez les N-adu, l'utilisation de certains virus de la classe des rétrovirus est en général privilégiée. L'intégration de ces virus n'est en effet possible que lorsque la membrane nucléaire devient perméable pendant la mitose, permettant ainsi, lorsque ce virus est injecté au niveau du GD, l'expression des différents transgènes uniquement dans les cellules en division ainsi que leurs cellules filles (Lewis and Emerman, 1994; Tashiro *et al.*, 2006b). Enfin, des moyens plus écologiques, connus pour faire varier la NHA, peuvent également être utilisés, comme l'exposition à un environnement enrichi ou à différents stressseurs, connus respectivement pour augmenter ou réduire la NHA (Gould *et al.*, 1998; Nilsson *et al.*, 1999). Toutes ces manipulations peuvent notamment être induites à différents moments avant de tester spécifiquement un rôle supposé des N-adu, permettant de cibler un âge plus ou moins précis.

De manière intéressante, comme nous l'avons souligné lors du premier chapitre, le PTSD est une pathologie où se croisent symptômes cognitifs et émotionnels. En particulier, nous avons vu que des perturbations dans la mémoire de peur conduisent à des réactions inadaptées, ce qui pourrait expliquer les manifestations de cette pathologie. Cette mémoire traumatique pathologique résulterait probablement d'un défaut de contextualisation du souvenir traumatique, bien que des données expérimentales concrètes soient encore attendues à ce sujet. Il est également à noter que des réactions non associatives sont fréquemment rapportées chez ces patients qui présentent souvent de nombreux

traits anxieux. Dans les sections suivantes, nous explorerons donc en profondeur comment des perturbations de la NHA pourraient jouer un rôle crucial dans l'émergence et/ou la persistance du PTSD suite à un traumatisme. Nous mettrons l'accent sur des fonctions spécifiques des N-adu, qui semblent particulièrement pertinentes pour la mémoire traumatique, en particulier la séparation de pattern (« pattern separation ») et la mémoire contextuelle. Nous aborderons aussi la manière dont les N-adu interviennent dans la régulation émotionnelle et la flexibilité cognitive. Pour conclure, nous discuterons de l'impact de ces neurones sur l'activité globale du GD et, par extension, sur d'autres structures cérébrales.

4.2 La séparation de pattern

i. Définition et mise en évidence comportementale

La séparation de pattern est certainement la fonction la plus souvent associée aux N-adu. Ce terme prend son origine dans les neurosciences computationnelles, où il désigne l'opération neuronale par laquelle des entrées (inputs) similaires et superposées sont transformées en sorties (output) moins superposées et plus distinctes. Les travaux pionniers de David Marr ont jeté les bases de cette idée, suggérant que l'architecture unique de l'hippocampe pourrait faciliter la séparation de pattern, en particulier dans le contexte de la mémoire (Marr, 1971). Par la suite, d'autres neurocomputationnalistes ont affiné cette hypothèse, mettant en lumière le rôle prépondérant du GD et de la boucle GD-CA3 dans ce processus (Amit *et al.*, 1987; Treves and Rolls, 1992; O'Reilly and McClelland, 1994). D'un point de vue conceptuel, nous pouvons envisager le GD comme une sorte de filtre neuronal. Recevant une myriade d'informations entrantes, dont certaines sont très proches ou même identiques, le GD est chargé de les encoder de manière distincte, avant de les transmettre, le tout permettant de discriminer au maximum ces différentes informations. Deux caractéristiques majeures du GD faciliterait cette tâche. Premièrement, hormis les N-adu immatures, les cellules granulaires du GD ont une faible activité intrinsèque (Amaral *et al.*, 2007). Couplé à la présence de nombreux interneurons inhibiteurs, cela participe à une activité éparse ou clairsemée du GD, où, pour une situation donnée, seul un faible nombre de neurones sera activé. Deuxièmement, cette structure possède un très grand nombre de cellules granulaires, 5 à 10 fois plus que les neurones pyramidaux du cortex entorhinal par exemple (Amaral *et al.*, 1990), ce qui permet une représentation plus riche et variée des informations entrantes. Conjointement, ces caractéristiques permettent d'encoder des informations similaires, en provenance du cortex entorhinal, par la coactivation de populations de neurones très distinctes au sein du GD. Par ailleurs, puisque les fibres moussues n'établissent des synapses qu'avec un nombre restreint de neurones du CA3, cette orthogonalisation de l'information est maintenue dans cette structure qui

possède un plus faible nombre de neurones que le GD (Yassa and Stark, 2011). Le CA3, quant à lui, grâce à ses circuits autoassociatifs et aux connexions directes en provenance du cortex entorhinal, est apte à reconstituer intégralement une information à partir d'indices partiels, un mécanisme désigné sous le terme de *pattern completion*.

Bien que la séparation de pattern soit un terme computationnel, de nombreuses études ont tenté d'identifier des comportements susceptibles de refléter cette capacité. En particulier, des tâches de discrimination dans lesquelles l'individu (animal ou humain) doit détecter de subtiles modifications de son environnement sont souvent utilisés comme proxy de la séparation de pattern (Hvoslef-Eide and Oomen, 2016). Il est néanmoins nécessaire de souligner que de nombreux contrôles sont nécessaires dans ce type d'études, puisque des déficits en matière de discrimination ne signifient pas forcément qu'il y a une altération de la séparation de pattern, mais pourraient, par exemple, simplement refléter un déficit dans les capacités d'apprentissage (Hunsaker and Kesner, 2013). En 1998, Gilbert et ses collaborateurs ont été les premiers à démontrer l'implication de l'hippocampe dans une tâche de séparation de pattern spatiale (Gilbert *et al.*, 1998). Brièvement, des rats ont été soumis à un « cheeseboard maze », qui est une grande planche circulaire dotée de puits dans lesquels il est possible de cacher de la nourriture. Dans une première phase, les rats étaient formés à déplacer un objet pour accéder à un puits contenant de la nourriture. Par la suite, un second objet, identique au premier, était ajouté, masquant un autre puits situé à une distance variable du premier. L'enjeu pour les rats était de reconnaître et de déplacer l'objet initial, le seul dissimulant de la nourriture lors de cette phase de test. Les résultats ont montré que, suite à une lésion de l'hippocampe, les rats avaient des difficultés à faire le bon choix (déplacer l'objet initial) lorsque les deux objets étaient d'une distance proche à modérée, c'est-à-dire lorsque la « charge cognitive » (cognitive load) de séparation de pattern était élevée ou moyennement élevée. En revanche, les animaux témoins avec des lésions corticales montraient des capacités intactes de séparation de pattern spatiale, étant capables de discriminer les deux objets même lorsque la distance était réduite. En utilisant le même paradigme, il a été démontré ultérieurement qu'une lésion du GD mais pas du CA1 suffisait à altérer la séparation de pattern spatiale, fournissant ainsi la première preuve de l'implication du GD dans cette fonction (Gilbert *et al.*, 2001). Cette démonstration comportementale a également été appuyée par des études électrophysiologiques, révélant que de très petites modifications de l'environnement modifiaient le schéma d'activité des cellules granulaires du GD, tandis que les cellules pyramidales du CA3 étaient davantage sensibles à des changements plus importants (Leutgeb *et al.*, 2007; Neunuebel *et al.*, 2013).

ii. *Neurones adultes et séparation de pattern*

La complexité du GD et la découverte de la NHA a poussé les chercheurs à explorer l'implication spécifique des N-adu dans la séparation de pattern. L'une des premières études suggérant un tel rôle a été menée par l'équipe de Nora Abrous en 2008 (Dupret *et al.*, 2008). En utilisant une souche de souris transgéniques inductibles pour supprimer la NHA, les auteurs ont pu montrer une implication des N-adu dans la mémoire spatiale relationnelle. Dans cette étude, les souris ont été testées dans un labyrinthe aquatique de Morris. En modifiant le point de départ, les souris étaient amenées à élaborer différentes cartes spatiales en se basant sur des indices environnementaux pour localiser une plateforme submergée. La suppression de la NHA a compromis leur capacité à le faire, ce que les auteurs ont interprété comme une difficulté à intégrer des informations spatiales chevauchantes pour construire une carte spatiale complète, et donc une déficience dans la séparation de pattern. Cette idée a été renforcée par une autre étude fondamentale en 2009, en utilisant deux tâches plus spécifiques de la séparation de pattern (Clelland *et al.*, 2009). Ici, les souris ont été testées dans un labyrinthe radial à huit bras. Elles devaient identifier et se souvenir d'un bras spécifique contenant de la nourriture, tout en distinguant ce bras d'un autre bras de référence. Avec chaque essai, le bras contenant la nourriture changeait, devenant le bras de référence pour l'essai suivant. Une perturbation de la NHA par irradiation aux rayons X a entraîné une difficulté pour les souris à discriminer les bras lorsqu'ils étaient rapprochés, mais pas éloignés. La même déficience a été mise en évidence en utilisant une tâche de discrimination spatiale sur écran tactile (touchscreen), renforçant l'idée de l'implication des N-adu dans la séparation de pattern. Enfin, des tâches de discrimination contextuelle basée sur un conditionnement de peur peuvent également être utilisées pour évaluer les performances de séparation de pattern contextuelle. Une suppression de la NHA par des outils génétiques (Tronel *et al.*, 2012) ou par irradiation aux rayons X (Sahay *et al.*, 2011) a ainsi entraîné une incapacité des souris à distinguer un contexte A, dans lequel elles ont reçu un choc électrique, d'un contexte B similaire mais différent. Cependant, ces souris étaient aussi performantes que les témoins pour discriminer le contexte A d'un contexte C nettement différent. Des résultats similaires ont pu être obtenus avec une inhibition optogénétique des N-adu, montrant la nécessité de la NHA pour les processus comportementaux de séparation de pattern (Danielson *et al.*, 2016). De manière intéressante, toujours avec ce paradigme, une augmentation artificielle de la NHA par des outils génétiques a également suffi à améliorer la séparation de pattern contextuelle (Sahay *et al.*, 2011). Il est à noter que ces études portent essentiellement sur les N-adu immatures (âgés de 8 semaines au maximum), puisqu'une inhibition des N-adu matures n'affecte pas les performances dans des tâches de séparation de pattern (Zhuo *et al.*, 2016). Les neurones issus de la neurogenèse développementale auraient, quant à eux, un rôle

préférentiel dans la discrimination de contexte très différents, donc lorsque la « charge » cognitive est faible (Tronel *et al.*, 2015).

En résumé, ces résultats montrent que les N-adu sont essentiels pour la séparation de pattern, permettant notamment une discrimination entre des contextes ou des localisations spatiales présentant des caractéristiques proches. Une méta-analyse récente a d'ailleurs mis en évidence que, malgré les différents paradigmes utilisés et les diverses méthodes de manipulation de la NHA, les études convergent presque systématiquement vers un rôle prépondérant de la NHA dans cette fonction (França *et al.*, 2017).

iii. Séparation de pattern et PTSD

Dans la vie courante, maintenir un équilibre entre généralisation et discrimination est une opération essentielle que le cerveau doit sans cesse réaliser. Ce processus adaptatif permet de généraliser certaines expériences passées à de nouvelles situations. Par exemple, dans la nature, face à une situation potentiellement menaçante, les animaux se servent des indices déjà rencontrés par le passé pour généraliser leur réponse et opter pour le comportement défensif approprié à cette nouvelle situation (Asok *et al.*, 2019). À l'inverse, la capacité à discriminer un environnement qui a déjà été exploré d'un autre similaire mais inexploré peut s'avérer avantageux pour la recherche de nouvelles ressources. Sur le plan évolutionnaire, cet équilibre est donc essentiel pour nous permettre de nous adapter à des environnements constamment changeants. Toutefois, dans certains cas, ce processus adaptatif peut devenir inadapté. C'est notamment le cas lorsqu'une personne ayant vécu un événement traumatique généralise sa réponse de peur à d'autres situations sûres qui présentent des caractéristiques similaires à l'environnement traumatique. Cette surgénéralisation de la peur est caractéristique du PTSD, comme nous avons pu le voir lors du premier chapitre.

Chez l'humain, il est possible d'évaluer expérimentalement le niveau de généralisation de la peur en utilisant des paradigmes de gradient de généralisation (Grillon and Morgan III, 1999; Lissek *et al.*, 2008). Dans ces tâches, un anneau est présenté aux participants sur un écran, et est associé à un stimulus aversif, jouant le rôle de SC. Par la suite, d'autres anneaux, dont la taille varie progressivement - soit en augmentant, soit en diminuant - sont présentés. La réponse de peur - généralement une combinaison de critères physiologiques et psychologiques - est mesurée en réponse aux différents anneaux. Une capacité accrue de discrimination se traduit par une réaction de peur principalement envers le SC initial et les anneaux très similaires. À l'opposé, une réaction de peur face à des anneaux nettement différents indique une généralisation plus marquée. Comme évoqué précédemment, des études ont montré que les individus souffrant de troubles anxieux comme le trouble d'anxiété

généralisée (Lissek *et al.*, 2014), les troubles paniques (Lissek *et al.*, 2010) ou le PTSD (Kaczurkin *et al.*, 2017) manifestent une généralisation plus prononcée que les témoins, qu'ils aient été exposés à un traumatisme ou non.

Bien que les mécanismes neurobiologiques à la base de la généralisation de la peur ne soient pas encore totalement élucidés, en particulier chez l'humain, la séparation de pattern – elle-même sous-tendue par la NHA - est souvent évoquée comme un acteur clé de ce processus (Kheirbek *et al.*, 2012; Kheirbek and Hen, 2014; Besnard and Sahay, 2016). En particulier, il est suggéré que la séparation de pattern est essentielle pour le traitement adaptatif de la peur, puisqu'elle influe dans la manière dont nous encodons et stockons les souvenirs associés à des événements menaçants. Elle permet de créer des représentations distinctes et non chevauchantes pour des situations qui, bien que similaires, diffèrent quant à leur nature menaçante. Lorsque cette capacité est altérée, un phénomène d'interférence peut survenir lors de l'encodage de nouveaux souvenirs. Cette interférence peut alors conduire à une confusion entre des contextes menaçants et d'autres qui leur ressemblent mais qui sont inoffensifs. En conséquence, la réponse de peur associée au souvenir initial est alors déclenchée dans ces situations qui ne sont pas réellement menaçantes, expliquant cette (sur)généralisation de la peur observée dans le PTSD. Une séparation de pattern efficace est donc cruciale pour éviter l'interférence lors de l'encodage et pour garantir une réaction adaptée.

Une évaluation comportementale de la séparation de pattern est possible chez l'humain, en utilisant une tâche de similarité mnésique. Dans ce paradigme, similaire à celui évaluant la généralisation de la peur, des images – en général des visages ou des objets - sont présentées aux participants qui doivent les identifier comme étant identiques, différentes ou similaires à des images présentées auparavant. Une bonne capacité de séparation de pattern se traduit par de bonnes performances dans l'identification des images similaires (Kirwan and Stark, 2007; Stark *et al.*, 2019). De manière intéressante, une implication fonctionnelle du GD (Berron *et al.*, 2016) et dans une moindre mesure du CA3 (Bakker *et al.*, 2008), a été retrouvée dans cette tâche, corroborant ainsi les découvertes issues des études animales. Par ailleurs, en utilisant une combinaison des paradigmes mesurant la généralisation de la peur et la séparation de pattern, une étude récente a mis en évidence pour la première fois une corrélation négative entre ces deux processus chez le sujet sain, même si la manière dont ces processus interagissent dans le contexte du PTSD demeure encore à explorer (Lange *et al.*, 2017).

En résumé, les N-adu, notamment immatures, jouent un rôle crucial dans la séparation de pattern. Ils facilitent la création de représentations mnésiques distinctes pour des événements qui, bien que similaires, nécessitent une discrimination précise. Une perturbation de ce mécanisme pourrait mener

à une surgénéralisation de la peur suite à un traumatisme, offrant ainsi une explication à l'un des principaux déficits cognitifs observés dans le PTSD.

4.3 La mémoire contextuelle

Un rôle des N-adu est également suspecté dans la mémoire contextuelle de peur, même si la littérature à ce sujet apporte parfois des résultats contradictoires comme nous allons le voir. Avant cela, il est essentiel de souligner que, bien que l'interaction entre séparation de pattern et mémoire contextuelle paraisse évidente, il est tout de même nécessaire de distinguer ces deux fonctions, et de ne pas résumer toutes les fonctions des N-adu à cette séparation de pattern (Kempermann, 2022). En effet, bien que la séparation de pattern permette de distinguer des contextes similaires, elle n'est qu'un aspect du processus global de mémorisation contextuelle qui repose sur des mécanismes associatifs, permettant de lier plusieurs éléments entre eux pour en faire une représentation unifiée comme expliqué lors du premier chapitre. Ainsi, l'évaluation de la séparation de pattern se fait en confrontant le sujet à une situation proche mais différente du contexte initial tandis que l'analyse de la mémoire contextuelle se base sur la réexposition à une situation identique, comme lors d'un conditionnement contextuel de peur. Un rôle des N-adu peut être envisagé au moment de l'encodage, de la consolidation et/ou du rappel sans nécessairement être évalué par les tests de séparation de pattern.

Les recherches sur le rôle des N-adu dans la mémoire contextuelle ont produit des résultats variés, probablement influencés par les méthodologies expérimentales utilisées. Une approche courante consiste à manipuler le nombre ou l'activité des N-adu à différentes étapes : avant ou pendant l'encodage, pendant la consolidation ou lors de la récupération. Des études pionnières réduisant la NHA par irradiation (Saxe *et al.*, 2006; Winocur *et al.*, 2006; Wojtowicz *et al.*, 2008) ou manipulations transgéniques (Saxe *et al.*, 2006; Imayoshi *et al.*, 2008) avant un conditionnement contextuel ont montré une diminution de la mémoire de peur, suggérant un rôle des N-adu dans la mémoire contextuelle. Cependant, d'autres études ont remis en question ces conclusions, ne trouvant pas un tel effet (Shors *et al.*, 2002; Dupret *et al.*, 2008; Tronel *et al.*, 2012). Des éléments tels que la méthode de manipulation de la NHA, l'âge des N-adu manipulés, l'intervalle entre l'encodage et le test, ou l'intensité du choc administré ont été identifiés comme des facteurs influençant les résultats (Hernández-Mercado and Zepeda, 2021). Par exemple, une déplétion de la NHA par forte irradiation altère la mémoire contextuelle dans un paradigme spécifique alors que ce n'est pas le cas avec une faible dose (Ko *et al.*, 2009). Les différences observées pourraient également dépendre des espèces ou souches étudiées (Snyder *et al.*, 2009). Pour tenter de clarifier ces variations, une étude approfondie a comparé différentes procédures de conditionnement après suppression de la NHA par irradiation à faible dose

(Drew *et al.*, 2010). De manière intéressante, les souris dont la NHA avait été supprimée ont montré une altération de la mémoire contextuelle uniquement lorsqu'elles étaient soumises à un choc unique mais pas avec plusieurs chocs ni lorsque les chocs étaient associés à un son (voir aussi (Denny *et al.*, 2014)). Cette étude a également révélé qu'une préexposition au contexte de conditionnement restaurait la mémoire contextuelle chez les souris irradiées, suggérant que les N-adu pourraient être particulièrement importants pour l'encodage lorsque l'acquisition du contexte est complexe. Cette idée a été approfondie par d'autres résultats suggérant que les N-adu contribuent à la mémoire de peur contextuelle uniquement lorsque le contexte doit être rapidement encodé, tandis que leur importance diminue lorsque la durée d'encodage avant le choc est prolongée (Denny *et al.*, 2012). Notons qu'à l'inverse, une augmentation de la NHA avant conditionnement n'a pas permis d'améliorer la mémoire contextuelle, bien qu'une meilleure discrimination contextuelle, liée à une meilleure séparation de pattern, ait été observée (Besnard and Sahay, 2021).

De manière intéressante, les études qui viennent d'être présentées ont toutes utilisé des méthodes de manipulation durable du nombre de N-adu bien avant le conditionnement, ne permettant pas de distinguer leur implication dans les différentes phases de la mémoire contextuelle. De plus, cela amène la possibilité que des mécanismes de compensation puissent se mettre en place, non seulement au niveau du GD, mais aussi par d'autres structures cérébrales. Cette compensation pourrait expliquer pourquoi certaines recherches n'identifient pas clairement un rôle de la NHA dans la mémoire contextuelle (Singer *et al.*, 2011). L'adoption de techniques plus avancées et précises, telles que l'optogénétique ou la chémogénétique, a ainsi permis d'affiner la compréhension de ce rôle dans la mémoire contextuelle. En particulier, une inhibition de ces N-adu au moment du conditionnement, de la consolidation ou du rappel diminue la réponse de peur, montrant la nécessité de ces neurones potentiellement à chacune de ces étapes de la mémoire contextuelle (Gu *et al.*, 2012; Danielson *et al.*, 2016; Huckleberry *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2020). Néanmoins, l'activation des N-adu produit à nouveau des résultats contradictoires, certaines études trouvant une amélioration de la mémoire contextuelle lorsque l'activation se fait au moment du rappel (Li *et al.*, 2022; Lods *et al.*, 2022), quand d'autres soulignent une réduction de la réponse de peur lorsque l'activation se fait au moment du conditionnement ou de la consolidation (Danielson *et al.*, 2016; Kumar *et al.*, 2020), suggérant que l'activité de ces neurones doit être finement régulée pour permettre une bonne analyse contextuelle.

En résumé, l'ensemble de ces études démontre un rôle crucial de la NHA dans la mémoire contextuelle, au moins lorsque la demande cognitive est importante. Nous pouvons également noter que, malgré des divergences dans les études, certains points communs se dégagent. Premièrement, tout comme pour la séparation de pattern, ce sont principalement les N-adu immatures, généralement

âgés de 4 à 6 semaines, qui semblent sous-tendre cette fonction. Par exemple, l'inhibition de ces neurones à 4 semaines, mais pas à d'autres âges comme 2, 8 ou 10 semaines, affecte la mémoire contextuelle (Gu et al., 2012; Kumar et al., 2020). Deuxièmement, en cohérence avec la fonction plus large de l'hippocampe, les manipulations de la NHA n'affectent que la mémoire de peur contextuelle, n'ayant pas d'effet dans le cadre de conditionnement indicé. Troisièmement, cibler une population de quelques neurones aléatoires dans le GD ne reproduit pas nécessairement les effets observés lors de la manipulation directe des N-adu (Park et al., 2016; Huckleberry et al., 2018). Cela met en évidence le rôle unique des N-adu, les rendant particulièrement pertinents dans l'étude de pathologies où une altération contextuelle est observée, comme dans le cas du PTSD.

4.4 La régulation émotionnelle

Appartenant au système limbique, l'hippocampe joue un rôle clé dans la régulation émotionnelle, en particulier dans l'anxiété et les comportements d'évitements. Par ailleurs, cette structure est relativement importante pour la réponse de stress, avec, comme nous l'avons évoqué lors du premier chapitre, un rôle important dans le rétrocontrôle négatif de l'axe HHS. Le rôle des N-adu a ainsi été exploré dans ce contexte, amenant à nouveau des résultats contrastés. Certaines études ont en effet trouvé une augmentation des comportements de types anxieux et/ou dépressifs après délétion (Bergami et al., 2008; Bessa et al., 2009; Revest et al., 2009; Snyder et al., 2011) ou inhibition (Tunc-Ozcan et al., 2019) des N-adu, tandis que d'autres (1) rapportent de tels effets en réponse à un stress aigu ou chronique (Snyder et al., 2011; Anacker et al., 2018), ou (2) ne rapportent aucun effet (Zou et al., 2015). Alternativement, l'activation (Tunc-Ozcan et al., 2019) ou l'augmentation (Hill et al., 2015; Culig et al., 2017; Planchez et al., 2021) des N-adu prévient l'apparition de comportements de type anxieux et/ou dépressifs, essentiellement après un stress chronique, même si certains effets anxiolytiques et antidépresseurs peuvent être retrouvés sporadiquement en conditions basales (Li et al., 2022). Par ailleurs, les N-adu semblent être impliqués dans la réponse aux antidépresseurs. Plusieurs études ont suggéré que la neurogenèse hippocampique est non seulement stimulée par les traitements antidépresseurs, mais que cette stimulation pourrait être nécessaire pour certains de leurs effets bénéfiques sur l'humeur et le comportement (Santarelli et al., 2003; Surget et al., 2008, 2011; David et al., 2009; Rawat et al., 2022). Au vu de ces résultats, il a été proposé que la NHA jouait un rôle fondamental dans la résilience au stress. Une étude récente a d'ailleurs permis de spécifier ce rôle, en montrant une implication plus particulière des N-adu du GD ventral. Ainsi, inhiber les N-adu du GD ventral induit une vulnérabilité dans un modèle de défaite sociale, tandis qu'augmenter la NHA dans tout le GD promeut la résilience (Anacker et al., 2018). En plus d'être impliquée dans la réponse comportementale après un stress, la NHA semble également jouer un rôle dans sa réponse

neuroendocrinienne, en particulier dans la régulation de l'axe corticotrope. En effet, une suppression de la NHA entraîne une augmentation du pic de glucocorticoïdes mesuré après un stress aigu (Schloesser *et al.*, 2009), ainsi qu'une diminution du rétrocontrôle négatif de l'axe HHS après exposition à un stress chronique (Santarelli *et al.*, 2003; Snyder *et al.*, 2011; Surget *et al.*, 2011). Néanmoins, les mécanismes par lesquels les N-adu interviennent dans la régulation de cet axe corticotrope restent encore méconnus.

Bien que les fonctions cognitives et émotionnelles des N-adu puissent sembler distinctes au premier abord, certains auteurs ont mis en avant une interdépendance profonde entre ces deux aspects, notamment par le rôle que tiennent ces neurones dans l'adaptation et la flexibilité cognitive (Anacker and Hen, 2017; Surget and Belzung, 2022). La flexibilité cognitive représente la capacité de notre cerveau à adapter nos comportements et pensées face à des situations nouvelles, changeantes ou inattendues. Dans les études animales, cela se manifeste par la capacité de l'animal à moduler son comportement selon le contexte actuel, en se basant sur des expériences antérieures. Bien que traditionnellement associée au cortex préfrontal, cette fonction exécutive dépend également en partie de l'hippocampe et des N-adu (Burghardt *et al.*, 2012; Fölsz *et al.*, 2023). L'hippocampe, grâce à son vaste réseau de connexions avec d'autres régions du cerveau, fonctionne comme un carrefour central. Il traite et intègre continuellement diverses informations sensorielles et contextuelles, juxtaposant les situations actuelles avec les souvenirs antérieurs pour permettre, via ses connexions, le déclenchement d'une réaction comportementale adaptée. Dans ce contexte, la NHA représente un mécanisme de plasticité remarquable, offrant la capacité de détecter et d'intégrer ces nouvelles informations pour en créer une trace mnésique distincte, évitant ainsi les interférences. Cette capacité serait en partie due à la réorganisation et la dégradation des connexions des neurones matures lors de l'intégration continue de nouveaux neurones, favorisant l'oubli des informations anciennes au profit des nouvelles, pour une meilleure adaptation lorsque cela est nécessaire (Frankland *et al.*, 2013; Akers *et al.*, 2014; Epp *et al.*, 2016; Tello-Ramos *et al.*, 2019). Habituellement, cette flexibilité est évaluée par des tests comportementaux où l'animal est confronté à une situation conflictuelle nécessitant l'apprentissage d'une nouvelle règle après un premier apprentissage. L'absence de NHA entraîne généralement des difficultés à assimiler cette nouvelle règle, sans nécessairement affecter l'apprentissage initial (Dupret *et al.*, 2008; Burghardt *et al.*, 2012; Garthe *et al.*, 2014).

De manière intéressante, le stress diminue la NHA, comme nous le reverrons lors du prochain chapitre. Dans le contexte de troubles anxieux ou dépressifs, une réduction prolongée de la NHA pourrait perturber le traitement de l'information au sein de l'hippocampe, mais aussi, par extension, affecter les structures auxquelles il est connecté, qui jouent un rôle dans la régulation émotionnelle

(Anacker and Hen, 2017; Surget and Belzung, 2022). La réponse de stress en particulier persisterait, même dans des situations qui ne sont plus censées être anxiogènes. Dans le cadre du PTSD, cette incapacité à « apprendre » d'un contexte qu'il n'est plus menaçant pourrait expliquer la difficulté qu'ont les patients à éteindre leur peur, même lors de thérapies par exposition. Il est à noter que des troubles de la flexibilité cognitive ont été retrouvés dans le cadre du PTSD (Koso and Hansen, 2006; Pang *et al.*, 2014; Popescu *et al.*, 2022), et les N-adu pourraient sous-tendre une partie de ce mécanisme.

*En résumé, la NHA est également impliquée dans la régulation émotionnelle, notamment en modulant la réponse de stress. Une altération de la NHA, qu'elle soit antérieure ou consécutive à un événement traumatique, pourrait donc contribuer à l'émergence et/ou à la persistance de certains symptômes anxieux chez les patients atteints de PTSD. Ces symptômes pourraient se manifester de manière non associative, c'est-à-dire sans être directement déclenchés par des éléments rappelant le traumatisme initial. Des études sur les animaux ont montré qu'une suppression préalable de la NHA provoque des comportements anxieux après un conditionnement de peur, mais pas avant, mettant en évidence le rôle des N-adu dans ces réactions non associatives (Seo *et al.*, 2015). Par ailleurs, une altération de la NHA pourrait également rendre difficile la modification ou l'oubli du souvenir traumatique, expliquant en partie la persistance de cette mémoire pathologique.*

4.5 La régulation de l'activité du gyrus denté

Comme évoqué dans les sections précédentes, les N-adu immatures jouent un rôle essentiel dans certaines fonctions mnésiques de l'hippocampe. La question qui se pose alors est de savoir comment cette relativement petite population de neurones peut influencer les représentations mnésiques au sein de cette structure ? En se basant sur les propriétés et la connectivité des N-adu immatures décrites précédemment, deux hypothèses qui, bien que différentes ne sont pas nécessairement exclusives, ont été avancées afin d'expliquer comment la NHA influe sur ces processus et en particulier sur la séparation de pattern (Johnston *et al.*, 2016; Tuncdemir *et al.*, 2019). La première hypothèse suggère que les N-adu, en raison de leur excitabilité élevée, serviraient d'unités d'encodage, contribuant ainsi à la formation de la trace mnésique, ou « engramme » (Aimone *et al.*, 2011, 2014). Ces neurones détecteraient et réagiraient à de légers changements dans l'environnement, intégrant ces informations à la trace mnésique, la rendant ainsi plus précise et moins sujette à la généralisation. Les N-adu immatures constitueraient donc un ensemble d'unités d'encodage, permettant de distinguer une situation spécifique d'autres expériences passées. Une fois matures, ces neurones représenteraient de manière spécifique les situations pour lesquelles ils ont été activés, contribuant ainsi à la séparation de

pattern. Cette hypothèse s'appuie sur plusieurs observations. D'une part les neurones du GD qui sont plus excitables, indépendamment de leur origine ontogénétique, semblent effectivement préférentiellement recrutés lors de l'encodage (Park *et al.*, 2016). D'autre part, certaines études ont pu révéler un recrutement préférentiel des N-adu immatures comparé aux autres neurones granulaires lors d'un apprentissage spatial (Kee *et al.*, 2007) et des N-adu matures en réponse à des stimuli rencontrés lorsqu'ils étaient encore immatures (Trouche *et al.*, 2009).

Récemment, certaines découvertes ont cependant remis en cause l'hypothèse selon laquelle les N-adu immatures seraient préférentiellement recrutés lors de tâches mnésiques. Plusieurs études n'ont pas observé ce recrutement préférentiel (Stone *et al.*, 2011; Denny *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2020). De plus, une observation récurrente est que les manipulations de la NHA semblent avoir un effet inverse sur l'activité du GD. En particulier, la suppression de la NHA augmente l'activité globale du GD (Burghardt *et al.*, 2012; Ikrar *et al.*, 2013; Iyengar *et al.*, 2015), tandis que l'augmentation ou l'activation de ces neurones produit l'effet contraire (Drew *et al.*, 2016; Anacker *et al.*, 2018). Face à ces observations, une nouvelle hypothèse a été avancée : plutôt que d'agir comme des unités d'encodage, les N-adu immatures moduleraient l'activité des neurones matures du GD. Cette modulation favoriserait une activité éparse, évitant ainsi la superposition des représentations mnésiques qui pourrait mener à une généralisation. Des travaux menés par l'équipe de René Hen ont permis d'apporter des éclairages sur cette modulation. Ils ont démontré que les N-adu peuvent influencer l'activité des neurones matures du GD à deux niveaux. D'abord, par l'intermédiaire de connexions indirectes (bisynaptiques), les N-adu proches de la maturité peuvent inhiber les neurones granulaires matures en recrutant des interneurons inhibiteurs du GD (« feedback inhibition ») (Drew *et al.*, 2016). Ensuite, et de manière plus surprenante, les N-adu immatures établiraient des connexions directes (monosynaptiques) avec les neurones granulaires matures, permettant une modulation bidirectionnelle (Luna *et al.*, 2019). Plus précisément, selon les informations transmises par le CEM ou le CEL, les N-adu immatures auraient des effets différents sur les neurones matures du GD. En réponse à des afférences du CEM, transmettant les informations spatiales, les N-adu immatures stimuleraient les neurones matures de la lame infrapyramidale du GD. À l'inverse, en réponse à des afférences du CEL, transmettant les informations des indices contextuels, ils induiraient une inhibition des neurones de la lame suprapyramidale. L'inhibition par les N-adu contribuerait à maintenir l'activité éparse du GD, favorisant ainsi la séparation de pattern. Quant à leur rôle excitateur, il pourrait enrichir la représentation de l'environnement spatial, assurant sa persistance dans le temps. Il est à noter que cette modulation bidirectionnelle directe semble être transitoire, puisque les neurones matures du GD

n'entretiennent pas de connexions monosynaptiques entre eux (Hendricks *et al.*, 2017; Luna *et al.*, 2019).

Conjointement, ces données mettent en évidence une régulation minutieuse de l'activité du GD par les N-adu, en particulier lors de tâches mnésiques qui dépendent de la NHA. Cette action ne se limite pas au GD, puisque l'influence inhibitrice N-adu immatures s'observe également au niveau du CA3 (« feedforward inhibition »), permettant de maintenir l'orthogonalisation de l'information afin d'éviter les interférences (Niibori *et al.*, 2012). De ce fait, l'activité du CA1, qui est intrinsèquement liée à celle du CA3, ainsi que celle des régions cibles de l'hippocampe, peuvent être modifiées par des manipulations de la NHA. Plusieurs études soutiennent cette idée, montrant des changements d'activité dans diverses régions suite à des interventions sur la NHA (Zhuo *et al.*, 2016; Martínez-Canabal *et al.*, 2019; Besnard and Sahay, 2021; Evans *et al.*, 2022). Dans le contexte du PTSD, qui est caractérisé par une dérégulation de l'activité de certaines régions cérébrales, il est plausible que la NHA joue un rôle modulateur, influençant potentiellement la dynamique et la connectivité de ces régions, et par conséquent, les symptômes associés au trouble.

Au terme de ce chapitre, il est clair que la neurogenèse adulte joue un rôle crucial dans diverses fonctions mnésiques et émotionnelles, et pourrait avoir des implications significatives dans la physiopathologie des souvenirs traumatiques liés au PTSD. La majorité des recherches à ce sujet ont employées des modèles de conditionnement classique, souvent pour montrer qu'une altération de la NHA induisait une généralisation des réponses de peur. Bien qu'utiles, ces modèles ne capturent pas la complexité de la mémoire traumatique, et un lien direct entre la NHA et le développement d'une mémoire pathologique après un événement traumatique reste donc à démontrer. Par ailleurs, il est important de noter qu'après un événement traumatique, tous les individus ne développent pas de PTSD. Certains facteurs comme les expériences de stress précoces induisent une vulnérabilité à développer cette pathologie à l'âge adulte. De manière intéressante, des travaux réalisés dans notre équipe montre une réduction de la NHA à la suite d'un stress prénatal, ce qui nous amène naturellement au prochain chapitre qui détaillera les effets de ce stress sur l'organisme.

III. Le Stress Prénatal Comme Modèle De Vulnérabilité À La Mémoire Traumatique ?

1. La notion de stress

L'utilisation du mot « stress » est devenue courante dans notre société contemporaine, se manifestant dans des domaines variés allant des défis quotidiens aux préoccupations professionnelles et de santé – je suis par exemple très « stressé » à l'idée de rendre cette thèse à temps ! Néanmoins, la définition de ce concept est plus délicate, et, bien que souvent associée à sa composante psychologique, le stress trouve ses racines dans les études de médecine et de physiologie (Robinson, 2018). Souvent oubliés, les travaux de Claude Bernard ont grandement contribué au développement de la définition du stress. Dès 1865, il introduit la notion de « milieu intérieur » et observe que le corps lutte en permanence pour maintenir un équilibre interne. En 1929, Walter Cannon s'inspire de ces travaux en formalisant le concept d'homéostasie, et en décrivant la réponse de combat ou de fuite (« fight or flight ») comme mécanisme de restauration de l'équilibre en réaction aux menaces externes (Cannon, 1929b, 1929a). Par la suite, Hans Selye développe pour la première fois le concept de « stress » dans le domaine biologique, même si ce terme était déjà utilisé dans le milieu de l'ingénierie et de la mécanique (Selye, 1936). Originellement, « Stress » est un terme anglais venant du latin *stringere*, signifiant « étreindre, serrer, resserrer ou blesser », qui a par exemple donné naissance au mot « détresse » en français. Depuis le 20^{ème} siècle et les différentes recherches médicales portant sur le stress, ce terme fait également son apparition dans le lexique français. Dans une série d'expériences sur le rat, Selye remarque un ensemble de réponses non spécifiques communes provoquées par l'exposition à un agent agressif, peu importe sa nature. Il décrit alors un « syndrome général d'adaptation », plus tard renommé « réponse de stress », qui comprend successivement une phase d'alarme, de résistance puis d'épuisement. Le stress est défini comme « l'état se traduisant par un syndrome spécifique correspondant à tous les changements non spécifiques ainsi induits dans un système biologique », et les agents agressifs comme des « stressseurs » ou « agents stressants » (*stressors* en anglais). Selye insiste sur le fait que le stress n'est pas nécessairement délétère en soi, puisqu'il s'agit d'un mécanisme adaptatif, mais c'est plutôt l'excès de stress qui modifie de façon durable l'organisme, menant à terme à un ensemble de troubles. Il passera d'ailleurs une grande partie de la suite de sa carrière à étudier les effets d'un stress chronique, quand Cannon, lui, se focalisera

d'avantage sur le stress aigu (Robinson, 2018). A cette époque, l'aspect psychologique du stress est encore absent, seuls des agents physiques étant considérés comme des stressseurs. Il faudra pour cela attendre les travaux de Lazarus et Folkman et leur modèle transactionnel qui introduit une dimension psychologique substantielle, mettant en lumière l'interaction entre l'individu et son environnement, en particulier face à des stressseurs psychologiques (Lazarus, 1966; Lazarus and Folkman, 1984). Contrairement à la vision biologique de Selye, qui envisage le stress comme une réponse non spécifique aux demandes environnementales (souvent sous une forme de « stimulus-réponse »), le modèle transactionnel souligne l'importance de l'évaluation cognitive des stressseurs et de la disponibilité des ressources disponibles pour y faire face. Cette perspective accentue l'influence des processus cognitifs et des stressseurs psychologiques dans la perception et la gestion du stress, offrant ainsi une vue plus nuancée et individualisée du stress. Notons que, de la même manière que pour l'évolution de la définition du PTSD, les différentes guerres du 20^{ème} siècle et leurs conséquences sur les soldats ont grandement contribué à l'intérêt porté à cette dimension psychologique.

Finalelement, malgré l'ensemble de ces contributions le *stress* demeure un concept complexe à définir, intrinsèquement lié aux dimensions psychologiques, biologiques, et sociales de l'expérience humaine (Stora, 2019). Cette complexité est accentuée par l'usage courant du terme, qui englobe à la fois les stressseurs et les réponses de stress. Selye lui-même déclarait que « tout le monde sait ce qu'est le stress, mais personne ne le sait vraiment ». Les avancées en neurobiologie ont tout de même permis de dévoiler les différents médiateurs sous-jacents à la réponse de stress, notamment les réponses du système nerveux autonome et du système neuroendocrinien comme nous l'avons vu lors du premier chapitre, mais également du système immunitaire (McEwen, 1998a; López *et al.*, 1999; Russell and Lightman, 2019). Plus récemment, les travaux de Bruce McEwen ont également contribué à cette compréhension générale du stress, en introduisant les concepts d'allostase et de charge (ou surcharge) allostatique (McEwen and Stellar, 1993; McEwen, 1998b; Karatsoreos and McEwen, 2011). L'allostase incarne la capacité du cerveau à maintenir un équilibre interne en ajustant les médiateurs de la réponse de stress. Néanmoins, lorsque ces médiateurs sont sollicités de manière excessive ou prolongée, cela engendre une « charge allostatique ». Cette charge -allant parfois jusqu'à la surcharge- représente le coût supporté par l'organisme lorsque ses mécanismes d'adaptation sont débordés. Cela entraîne alors des conséquences notables, allant des problèmes cardiovasculaires à l'obésité, au diabète ou encore à l'apparition de certains troubles neuropsychiatriques (McEwen and Stellar, 1993; McEwen and Akil, 2020). De manière particulièrement intéressante, McEwen souligne que le stress subi durant la période de vie précoce peut avoir des répercussions d'autant plus significatives (Lupien *et al.*, 2009). À cette période critique, l'organisme, notamment le cerveau, est encore en développement et n'est donc

pas encore préparé à répondre correctement à un stress. Cette sensibilité accrue peut alors entraîner des altérations et des perturbations durables du développement, avec des implications potentiellement persistantes tout au long de la vie. Cette perspective met ainsi en évidence l'importance d'étudier l'impact des stress précoces sur le développement neurobiologique et leurs conséquences à long-terme sur la santé mentale et physique.

2. Stress et programmation neurodéveloppementale

2.1 Développement et périodes critiques

Le concept de « période critique » se réfère à une phase spécifique du développement d'un organisme pendant laquelle certaines expériences, influences, ou facteurs ont un impact significatif et durable sur son développement ultérieur. Durant ces périodes critiques, les systèmes biologiques sont particulièrement sensibles aux stimuli et aux expériences, ce qui signifie que des altérations ou des perturbations survenant à ce moment-là peuvent avoir des conséquences importantes sur la structure, la fonction, ou le comportement futurs de l'organisme. Ces périodes critiques sont souvent associées à des moments clés du développement, comme la petite enfance, l'adolescence, ou d'autres étapes spécifiques de la vie. Par exemple, la petite enfance est souvent considérée comme une période critique pour le développement linguistique, où l'exposition à un langage riche et la pratique de la communication peuvent avoir un impact durable sur les compétences linguistiques ultérieures. Il est important de noter que le concept de période critique est spécifique à chaque aspect du développement. Par conséquent, ce qui constitue une période critique peut varier en fonction de l'aspect du développement en question, que ce soit la cognition, la linguistique, la motricité, ou d'autres domaines.

De manière intéressante, la période de vie précoce est une phase cruciale du développement cérébral, débutant dès la formation du fœtus *in utero* et se prolongeant jusqu'aux premières années de vie. Pendant cette période, le cerveau entame son processus de formation et de maturation, passant par des étapes telles que la neurogenèse, la croissance dendritique et axonale, la stabilisation synaptique, ou l'élagage synaptique, toutes pouvant être influencées par des facteurs génétiques et environnementaux (Huttenlocher and Dabholkar, 1997; Levitt, 2003) (**Figure 14**). Cette étape de plasticité précoce du développement rend le cerveau extrêmement réceptif à son environnement, notamment lorsque celui-ci est défavorable. Le développement n'étant pas encore terminé, la réponse à un stress durant cette période ne peut se faire de manière optimale, et il a ainsi été montré que l'exposition à une adversité précoce induit alors des modifications durables, voire permanentes, sur

l'organisme, en comparaison aux effets plus transitoires d'un stress rencontré à l'âge adulte (Everson-Rose *et al.*, 2003; Provençal and Binder, 2015). Puisque les périodes critiques varient en fonction des différentes structures et fonctions cérébrales, la vulnérabilité aux influences de l'environnement diffère selon la fonction en question (Meredith *et al.*, 2012; Meredith, 2015). Par exemple, certaines compétences comme les fonctions cognitives se développent beaucoup plus tardivement et selon un calendrier beaucoup plus lent que les fonctions sensorielles ou motrices. Cette variation dans le temps et l'étendue des périodes critiques/sensibles dépend donc largement du stade de développement et de la compétence particulière en question.

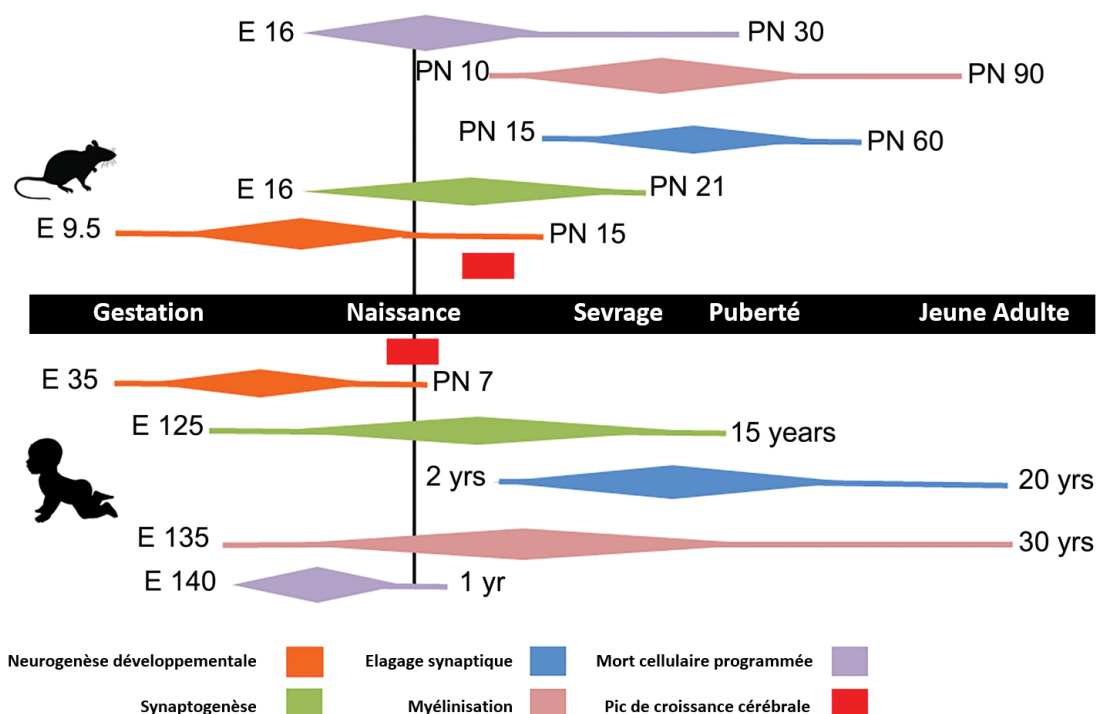


Figure 14 Principales étapes du développement du système nerveux central chez le rat et l'humain
 Le pic d'activité de chaque processus correspond aux zones plus larges des losanges. (Note : la neurogenèse adulte n'est pas représentée sur cette figure). Extrait de (Zeiss, 2021).

Ainsi, l'impact du stress sur le développement diffère en fonction du moment et de la nature spécifique de la fenêtre de plasticité. L'étude des facteurs pouvant influencer sur ces différentes périodes critiques, notamment au niveau des fonctions cérébrales, a donc suscité un grand intérêt dans la recherche, chez l'humain mais également avec des modèles animaux. Il convient cependant de noter ici que, bien que les séquences de maturation du cerveau soient similaires, les échelles de temps varient

considérablement d'une espèce à l'autre, soulignant une limite des études sur l'animal (Rice and Barone, 2000; Zeiss, 2021) (**Figure 14**).

2.2 La programmation fœtale & développementale

L'étude des conséquences à long-terme de l'exposition à différents facteurs environnementaux stressants durant les périodes critiques prénatale et post-natale précoce a conduit à l'élaboration de divers modèles pour expliquer comment ces expositions précoces peuvent influencer la structure, la fonction et le métabolisme de l'organisme de manière durable. La théorie de la programmation fœtale et développementale, souvent associée au concept de « l'Origine Développementale et Fœtale de la Santé et de la Maladie » ou DOHaD, est centrale dans ce domaine, suggérant que les réponses adaptatives du fœtus et du jeune enfant aux signaux environnementaux peuvent établir des bases physiologiques et métaboliques qui persistent tout au long de la vie. Selon ce modèle, les ajustements initiaux faits en réponse à l'environnement prénatal et post-natal précoce peuvent, bien que bénéfiques à court-terme, s'avérer maladaptatifs dans un environnement ultérieur différent, conduisant à une susceptibilité accrue à diverses pathologies lors du développement mais aussi à l'âge adulte (Seckl and Meaney, 2004). Ce modèle vient à l'origine d'une série de trois études faites en Angleterre par David Barker dans les années 1980 qui avait observé une corrélation inverse entre le poids à la naissance, utilisé comme indicateur de la qualité du développement *in utero*, et la mortalité d'origine cardiovasculaire à l'âge adulte (Barker and Osmond, 1986; Barker *et al.*, 1989, 1993). Ces découvertes épidémiologiques, qui ont donné lieu à « l'Hypothèse de Barker », ont ensuite été amplifiées par une multitude d'investigations. Ces dernières ont non seulement consolidé le lien entre un environnement précoce défavorable et la programmation du système cardiovasculaire, mais ont également mis en lumière des altérations durables au sein du système nerveux central et périphérique, du système endocrinien, ainsi que du système immunitaire (Räikkönen *et al.*, 2011; Gollwitzer and Marsland, 2015; Coffman *et al.*, 2022).

Durant les phases critiques du développement prénatal et post-natal précoce, divers facteurs environnementaux délétères peuvent exercer une influence significative sur la trajectoire de santé de l'individu. Le stress, comme évoqué précédemment, est un élément perturbateur majeur -probablement l'un des plus étudié-, capable de moduler la programmation fœtale et infantile à travers notamment des mécanismes hormonaux et épigénétiques (Pervanidou and Chrousos, 2018). Notons toutefois que d'autres facteurs peuvent également avoir une influence négative. La malnutrition, par exemple, peut entraver le développement optimal, engendrant des conséquences métaboliques et physiologiques durables (Black *et al.*, 2013; Forgie *et al.*, 2020). L'exposition à des substances toxiques comme le

tabac, l'alcool ou certains polluants environnementaux, ainsi que les infections maternelles durant la grossesse, peuvent également perturber le développement fœtal et infantile, notamment en affectant l'environnement *in utero* et le système immunitaire de l'enfant.

3. Stress de vie précoce : focus sur le Stress Prénatal

3.1 Généralités

Les épisodes de stress précoces englobent souvent les cas de maltraitance, qu'elle soit physique, sexuelle ou émotionnelle, la séparation ou le décès d'un parent, les conditions de pauvreté ou encore les situations d'insécurité. Ces expériences, en programmant durablement l'organisme, peuvent altérer la structure et la fonction de divers réseaux cérébraux, influençant ainsi une multitude de comportements émotionnels, sociaux et cognitifs. Ils contribuent notamment à une susceptibilité accrue vis-à-vis de divers troubles neuropsychiatriques (Gröger *et al.*, 2016). Une abondante littérature a corroboré la notion selon laquelle l'adversité vécue durant l'enfance constitue un facteur de risque conséquent pour le développement et la persistance de pathologies telles que l'anxiété et la dépression à l'âge adulte (Famularo *et al.*, 1992; Mullen *et al.*, 1996; Kendler *et al.*, 2004). La période prénatale se distingue, étant donné que le stress est vécu indirectement, au travers de l'interaction mère-fœtus. Ce stade développemental, durant lequel les différents systèmes neurobiologiques commencent à se former, est particulièrement sensible, et a été l'objet de nombreuses études, surtout en raison de la prévalence notable des événements stressants pendant la grossesse. L'on estime ainsi qu'entre 5 et 78% des femmes enceintes, selon le pays, seront confrontées à au moins un événement stressant pendant leur grossesse (Vijayaselvi *et al.*, 2015; Lin *et al.*, 2017). Ces épisodes stressants peuvent inclure entre autres la maltraitance, la séparation, ou encore l'exposition à des conflits et situations de guerre. Plus récemment, la pandémie de Covid-19 a été associée à des niveaux accrus de stress chez les femmes enceintes (Zilver *et al.*, 2021; Pope *et al.*, 2022). Par extension, les épisodes de dépression et d'anxiété, qui touchent environ 12 et 15% des femmes enceintes durant la grossesse, sont également souvent classés parmi les expériences de stress prénatal (SP) (Marcus, 2009; van de Loo *et al.*, 2018). Il est crucial de souligner que le SP chez l'humain, mais également chez l'animal, est fréquemment associé à des modifications des comportements maternels durant la période post-natale précoce et/ou à un environnement stressant persistant pour l'enfant, illustrant ainsi une interdépendance marquée entre ces deux périodes, ce qui rend parfois l'interprétation des données de la littérature assez complexe. Par exemple, un niveau de stress élevé pendant la grossesse peut être associé à une augmentation ou une

diminution des comportements maternels à la naissance, compensant ou exacerbant respectivement les effets du SP (Glover *et al.*, 2009; Bergman *et al.*, 2010).

Pour simuler les effets du stress maternel et étudier les anomalies chez la progéniture, plusieurs modèles animaux ont été établis (Weinstock, 2016). La plupart utilise des rongeurs, exposant les mères au stress pendant la dernière semaine de gestation (à partir de E14), bien que des périodes d'exposition plus courtes ou plus précoces (1^{ère} ou 2^{ème} semaine de gestation) soient aussi utilisées (Mueller and Bale, 2008). Le modèle le plus fréquent est le stress d'immobilisation par contention, avec des durées allant de 20 à 90 minutes, et à des fréquences variées (1 à 3 fois par jour en général). D'autres modèles incluent l'exposition au bruit, au froid, à la lumière vive, aux chocs électriques, ou encore à la privation de sommeil et/ou de nourriture. Une injection directe de corticostérone peut également servir à mimer les effets d'un stress pendant la grossesse (Bingham *et al.*, 2013). Enfin, certains protocoles utilisent une combinaison de ces stress. Malgré des variations méthodologiques, ces modèles se basent en général sur une exposition répétée à ces différents stress. Une autre distinction se fait à la naissance : certains modèles optent pour des adoptions croisées, permettant de limiter les effets du comportement de la mère stressée, quand d'autres se placent dans des conditions plus écologiques en gardant les mêmes mères.

3.2 Modifications neurobiologiques liées au stress prénatal

En combinant les études sur l'humain et sur l'animal, de nombreuses altérations neurobiologiques conséquentes d'un SP ont pu être révélées. Bien que les résultats des études fluctuent selon la nature du stress utilisé, sa fréquence, et le sexe, certaines similitudes ont été identifiées.

L'une des principales conséquences du SP concerne la dérégulation de la réponse de stress. En particulier l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) présente une réponse anormalement élevée en réponse à stress. Par ailleurs, cette réponse est maintenue plus longtemps dans le temps, reflétant une diminution du rétrocontrôle négatif (Henry *et al.*, 1994; Valle *et al.*, 1997). Une diminution des récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe a également pu être mise en évidence (Koehl *et al.*, 1999). Ces changements dans l'axe HHS perdurent jusqu'à l'âge adulte, contribuant ainsi à une susceptibilité accrue aux troubles de l'humeur et de l'anxiété (Kapoor *et al.*, 2008; Harris and Seckl, 2011). Des modifications dans les systèmes de neurotransmission, notamment les systèmes sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique, qui sont cruciaux pour la régulation de l'humeur et du comportement ont également été rapportées (Berger *et al.*, 2002; Roshan-Milani *et al.*, 2021).

Sur le plan morphologique et fonctionnel, des anomalies notables, en particulier dans les régions limbiques, ont été révélées. Ces effets résultent majoritairement de la neurotoxicité engendrée par une exposition excessive aux glucocorticoïdes. On note spécifiquement une réduction globale du volume et de la connectivité de l'hippocampe à la fois chez l'humain et dans les modèles animaux, couplée à un déficit d'activité et de potentialisation à long-terme (Uno *et al.*, 1994; Qiu *et al.*, 2013; Scheinost *et al.*, 2020). Au niveau cellulaire, le SP est également associé à une diminution de la neurogenèse, y compris à l'âge adulte, comme nous le verrons. Le cortex préfrontal, quant à lui, manifeste une diminution de volume, souvent associée à une hypomyélinisation (Marecková *et al.*, 2019). En contraste, le SP conduit à une atrophie de tous les noyaux de l'amygdale, à l'exception du noyau latéral qui présente une hypertrophie ainsi qu'une connectivité fonctionnelle altérée (Rifkin-Graboi *et al.*, 2013; Scheinost *et al.*, 2016). Il semble donc que les différents noyaux amygdaliens suivent des trajectoires de développement différentes à la suite d'un PS, rendant leur étude d'autant plus complexe (Salm *et al.*, 2004).

3.3 Modifications comportementales liées au stress prénatal

En conséquence, ou en parallèle, des modifications neurobiologiques, le SP est à l'origine de modifications comportementales, atteignant notamment les dimensions cognitives et émotionnelles.

Chez l'humain, un stress maternel pendant la grossesse a été lié à un risque accru de développer des troubles du comportement, des troubles anxieux, un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité, de la schizophrénie ou encore des troubles autistiques (Walder *et al.*, 2014; Hamada and Matthews, 2019). Un retard du développement du langage, de l'apprentissage moteur ou encore une augmentation de l'impulsivité ont également été décrits (Brouwers *et al.*, 2001; Laplante *et al.*, 2004). Par ailleurs, des niveaux de cortisol élevés dans le sérum de femmes enceintes a été corrélé avec une diminution du quotient intellectuel chez l'enfant (LeWinn *et al.*, 2009), ainsi qu'une augmentation des troubles anxieux (Davis and Sandman, 2012). Comme évoqué précédemment, le SP induit également une augmentation à long-terme de l'incidence de nombreuses pathologies à l'âge adulte, dont la dépression, venant compléter ce tableau clinique complexe (Van den Bergh *et al.*, 2005; Pearson *et al.*, 2013; Gaignic-philippe *et al.*, 2014). Il est important de souligner que l'émergence de ces troubles semble être influencée par plusieurs facteurs, notamment le timing du stress. Spécifiquement, un SP survenant durant les deux premiers trimestres de la gestation semble avoir un impact plus prononcé comparé au troisième trimestre. Par exemple, une baisse du quotient intellectuel et des compétences verbales a été observée suite à un SP durant les deux premiers trimestres, mais pas durant le troisième (Laplante *et al.*, 2004), tandis que des capacités mnésiques réduites ont été notées chez l'enfant

uniquement si le SP s'est manifesté durant les quatre premiers mois de gestation (Gutteling *et al.*, 2006).

Les études sur les modèles animaux ont souvent corroboré ces découvertes. Le SP est d'ailleurs souvent utilisé comme modèle de dépression ou de schizophrénie, dû aux similitudes comportementales et neurobiologiques observées entre les animaux soumis à un stress prénatal et les symptômes cliniques manifestés dans ces troubles psychiatriques (Pallarés and Antonelli, 2017). Un SP chez le macaque rhésus provoque une escalade des troubles émotionnels, associée à une réduction du volume et de la neurogenèse dans l'hippocampe, que le stress survienne en début ou en fin de gestation (Coe *et al.*, 2003). Chez les rongeurs, le SP engendre une multitude d'effets durables à l'âge adulte, incluant une hausse des comportements anxieux et dépressifs, une augmentation de la motivation et/ou de la sensibilité aux substances addictives, un dérèglement du rythme circadien, ainsi que diverses altérations cognitives, comme un retard dans l'apprentissage spatial, un déficit dans la consolidation de la mémoire de peur ou des déficits dans la mémoire de travail (Valle *et al.*, 1997; Koehl *et al.*, 1999, 2001; Lemaire *et al.*, 2000; Morley-Fletcher *et al.*, 2003; Kapoor *et al.*, 2009; Mairesse *et al.*, 2013; Gur *et al.*, 2017).

3.4 Mécanismes de programmation par le stress prénatal

Les mécanismes par lesquels la mère enceinte transmet les effets du stress au fœtus demeurent sujet à débat. Plusieurs mécanismes coexistent, le principal reposant sur une transmission accrue des glucocorticoïdes (GC) de la mère au fœtus via le placenta. Durant la grossesse, la concentration en GC est naturellement élevée, contribuant à la croissance et au développement normal du fœtus. La relation entre GC maternel et GC fœtal n'est cependant pas linéaire, puisqu'une enzyme du placenta, la 11 β -HSD2 (11 β -hydroxystéroïde déhydrogénase de type 2) est responsable de l'inactivation d'une partie de ces GC. Dans le cadre du SP, il a été noté une diminution de l'expression et de l'activité de cette enzyme suite à une trop forte activité de l'axe corticotrope maternel (Welberg *et al.*, 2000; Mairesse *et al.*, 2007). En résulte alors une concentration accrue de GC maternels qui sont transmis au fœtus, affectant son développement via des mécanismes neurotoxiques et programmant son axe HHS notamment par des mécanismes épigénétiques (Bock *et al.*, 2015; Krontira *et al.*, 2020).

Le SP exerce également un effet vasoconstricteur sur le placenta, principalement via l'activation du système nerveux sympathique maternel lors de la réaction au stress. Cette vasoconstriction peut entraîner une réduction de l'apport en nutriments et en oxygène au fœtus, pouvant induire un retard de croissance intra-utérin avec des répercussions à long-terme sur l'organisme (Teixeira *et al.*, 1999; Bronson and Bale, 2016; Pallarés and Antonelli, 2017).

Enfin, comme exposé précédemment, l'environnement post-natal précoce est souvent lié à l'environnement prénatal, et le comportement maternel peut soit amplifier les effets néfastes du SP, soit les atténuer. Il a ainsi été montré chez le rongeur que le stress durant la gestation altère les comportements dirigés vers les petits (Belnoue *et al.*, 2016) et que l'adoption par une mère non stressée à la naissance, ou inversement, une réduction des soins maternels, peuvent respectivement prévenir (Maccari *et al.*, 1995) ou accentuer (Liu *et al.*, 2000) certaines des altérations associées au SP, avec à nouveau une importance prépondérante de la programmation épigénétique (Fish *et al.*, 2004; Champagne, 2008).

4. Stress Prénatal, Neurogenèse Hippocampique Adulte et PTSD

En résumé de la section précédente, le SP engendre une gamme étendue d'altérations neurobiologiques persistantes jusqu'à l'âge adulte. Ces changements sont complexifiés par une multitude de facteurs et de variables confondants, qui n'ont pas tous été examinés en profondeur ici pour des raisons de simplification. Si chez l'humain, il est clair que le SP induit une vulnérabilité à développer des troubles neuropsychiatriques à l'âge adulte, les mécanismes précis de cette vulnérabilité demeurent en grande partie inexplorés. L'usage de modèles animaux offre une opportunité d'explorer ces mécanismes, au niveau cellulaire et moléculaire, pour identifier des cibles thérapeutiques spécifiques aux pathologies exprimées.

Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous nous sommes penchés plus particulièrement sur l'étude de cette vulnérabilité par le prisme d'une pathologie précise qui est le PTSD. En effet, si environ 70% de la population mondiale est exposé à au moins un événement traumatique au cours de sa vie, seuls 6 à 10% des individus vont développer un PTSD par la suite (Benjet *et al.*, 2016; Kessler *et al.*, 2017; Koenen *et al.*, 2017). Des facteurs pré-traumatiques, traumatiques et post-traumatiques ont été identifiés pour expliquer ces différences de prévalence. De manière intéressante, l'exposition à un stress ou un trauma durant la période de vie précoce est l'un des facteurs pré-traumatiques les plus prédictifs de l'apparition du PTSD (Daskalakis *et al.*, 2013b). Contrairement aux études sur le stress post-natal précoce, les études sur la mémoire de peur après un stress prénatal demeurent relativement limitées. Le résultat le plus couramment retrouvé est un déficit d'extinction des réponses de peur (Green *et al.*, 2011; Wilson *et al.*, 2013), écho manifeste de la physiopathologie du PTSD. Les données quant à l'effet du SP sur la mémoire contextuelle sont contradictoires : certaines études ne révèlent

aucun impact (Wilson *et al.*, 2013), tandis que d'autres signalent une augmentation de la réponse de peur post-conditionnement (Griffin *et al.*, 2003; Louvart *et al.*, 2005). De manière similaire, des divergences subsistent concernant la mémoire de peur post-conditionnement indicé, avec des résultats pointant soit vers une diminution de cette réponse (Lee *et al.*, 2011), soit vers une augmentation (Sadler *et al.*, 2011). En parallèle à cette augmentation de la réponse conditionnée, une hyperactivité de l'amygdale ainsi qu'une hypoactivité de l'hippocampe dorsal et du cortex préfrontal ont été notées, s'alignant également avec les altérations liées au PTSD. Enfin, il est à noter que ces études révèlent souvent un effet du SP uniquement lorsque les animaux sont soumis à un autre stress à l'âge adulte avant le conditionnement (Green *et al.*, 2011; Chavez *et al.*, 2021), une observation en accord avec le modèle du stress cumulatif ou « diathèse-stress » modèle qui postule que si l'accumulation de facteurs de stress au cours de la vie dépasse un certain seuil, le développement d'une psychopathologie est favorisé chez les individus à risque (McEwen, 1998b; Daskalakis *et al.*, 2013a). Ces études tendent à supporter une implication du SP dans la vulnérabilité au PTSD, même si, à nouveau, tous ces paradigmes reposent sur des conditionnements classiques, ne capturant pas entièrement l'essence de la mémoire traumatique propre au PTSD. Il demeure essentiel d'approfondir ces investigations en intégrant des modèles expérimentaux plus fidèles à la nature de la mémoire traumatique, afin de dévoiler les interactions complexes entre le stress prénatal et la prédisposition au PTSD.

Si le lien entre SP et vulnérabilité au PTSD semble maintenant évident, l'identification de mécanisme sous-jacent l'est moins. Comme nous l'avons évoqué lors du second chapitre de cette introduction, les neurones générés à l'âge adulte (N-adu) tout au long de la vie dans l'hippocampe pourraient jouer un rôle déterminant dans la formation d'une mémoire pathologique après un évènement traumatique, bien que cette hypothèse nécessite encore une validation expérimentale. De manière remarquable, le SP a également un effet sur la neurogenèse hippocampique adulte, probablement lié à la suractivité chronique de l'axe HHS. En s'appuyant sur des modèles animaux de SP, des perturbations à différentes étapes de la neurogenèse adulte ont été identifiées. Le SP conduit ainsi majoritairement à une diminution de la prolifération cellulaire, réduisant le nombre de nouveaux neurones dans le gyrus denté, un effet observée chez le primate (Coe *et al.*, 2003), le rat (Lemaire *et al.*, 2000; Mandyam *et al.*, 2008; Lin and Wang, 2014) et la souris (Belnoue *et al.*, 2013). De façon moins systématique que pour la prolifération, une baisse de la survie (Zuena *et al.*, 2008) et de la maturation des N-adu (Leslie *et al.*, 2011; Tamura *et al.*, 2011) a également été notée post-SP, incluant notamment une réduction de l'arborisation et du nombre d'épines dendritiques. En conséquence à ces altérations de la neurogenèse adulte, et comme évoqué précédemment, certaines fonctions sous-tendues par les N-adu sont également affectées par le SP, ce qui se manifeste par une augmentation

des comportements anxieux ou encore une altération de la mémoire spatiale, bien qu'un lien causal doive encore être établi.

Au regard des éléments évoqués, les diverses facettes du problème semblent progressivement se joindre, rendant plausible l'idée que les neurones générés à l'âge adulte puissent constituer un substrat pertinent pouvant expliquer la vulnérabilité comportementale induite par le stress prénatal. Les perturbations de la neurogenèse hippocampique adulte, provoquées par le SP, semblent indiquer une diminution de la plasticité neuronale et une inclination vers des réponses au stress inadéquates. Ces modifications neurobiologiques pourraient, en conséquence, jouer un rôle dans l'augmentation de la vulnérabilité au PTSD en influençant la formation d'une mémoire de peur pathologique également mal adaptée, suite à un événement traumatique. Bien entendu, ces postulats demeurent, à ce stade, hypothétiques...

OBJECTIFS

Mise en contexte

Le Trouble de Stress Post-Traumatique (PTSD) se caractérise par une altération paradoxale de la mémoire associée à l'évènement traumatique. Les patients atteints de cette pathologie présentent à la fois une hypermnésie pour des stimuli sensoriels et/ou émotionnels présents au moment du trauma, et une amnésie pour les éléments contextuels de cet évènement. Du fait de l'impossibilité de modéliser expérimentalement cette mémoire, il a longtemps été difficile d'identifier des substrats neurobiologiques qui pourraient être impliqués dans la formation et/ou la prévention de cette mémoire traumatique. Récemment, un paradigme expérimental a été développé, permettant de modéliser et de tester les deux facettes de la mémoire traumatique (Kaouane *et al.*, 2012). Ce paradigme repose sur un conditionnement de peur couplé à une injection de glucocorticoïdes, permettant d'induire, chez la souris, une mémoire de peur semblable à celle que l'on retrouve dans le PTSD. Il a été proposé, et expérimentalement montré en utilisant ce modèle (Al Abed *et al.*, 2020), que l'amnésie contextuelle est causalement impliquée dans l'apparition de l'hypermnésie émotionnelle.

Les neurones générés à l'âge adulte dans l'hippocampe (N-adu) représentent une forme de plasticité unique pour la modulation et l'adaptation des réponses émotionnelles et cognitives face aux expériences nouvelles et aux environnements changeants. Ces N-adu sont impliqués dans certaines fonctions hippocampiques, notamment dans les processus de désambiguïsation de souvenirs qui partagent de nombreuses similitudes mais restent distincts (séparation de pattern), dans la mémoire contextuelle -au moins en partie-, ou encore dans la régulation émotionnelle face à un stress.

Certains facteurs environnementaux, tels que le stress prénatal (SP), régulent négativement la neurogenèse hippocampique adulte. De manière intéressante, l'exposition à des épisodes de stress ou de trauma durant les stades de vie précoce, comme dans le cas du SP, constitue également un facteur de risque au développement du PTSD à la suite d'un évènement traumatique à l'âge adulte. A nouveau, au vu des limitations techniques, il était jusqu'à récemment impossible de tester l'implication de tels facteurs sur la vulnérabilité à développer une mémoire traumatique pathologique.

Objectif 1

Au vu des rôles fonctionnels établis des N-adu, nous avons tout d'abord émis l'hypothèse qu'ils pourraient être un acteur clé dans la formation de la mémoire de peur à la suite d'un évènement traumatique. Notre premier objectif a donc été de **démontrer l'implication fonctionnelle des N-adu dans la mémoire de peur de type PTSD**. Nous avons pour cela utilisé le paradigme de

conditionnement décrit précédemment. L'implication fonctionnelle des N-adu a été testée par une approche optogénétique, permettant d'activer ou d'inhiber spécifiquement ces neurones au moment du conditionnement, puis d'en évaluer les conséquences sur le type de mémoire de peur formée (*i.e.* normal vs. pathologique). Les résultats et la discussion de cette étude seront présentés sous forme d'un article en préparation (Kaci et al., *in prep*), dans le Chapitre I « Les neurones granulaires générés à l'âge adulte sont impliqués dans la formation de la mémoire traumatique ».

Objectif 2

Bien que le stress prénatal (SP) soit lié à une diminution de la neurogenèse hippocampique adulte, son incidence sur la séparation de pattern, une fonction significativement influencée par les neurones générés à l'âge adulte (N-adu) et qui pourrait jouer un rôle dans l'émergence du PTSD, n'avait pas encore été explorée. Notre second objectif consistait donc à **évaluer l'effet du stress prénatal sur les aptitudes de séparation de pattern**. Afin d'examiner cette relation, nous avons soumis des souris, ayant subi ou non un SP, à deux tests comportementaux reflétant les capacités de séparation de pattern. Le premier test était une tâche de séparation métrique, où les souris étaient amenées à discerner des modifications dans la disposition spatiale de deux objets, en l'occurrence, elles devaient identifier les variations dans la distance séparant ces deux objets. Le second test impliquait une tâche de discrimination contextuelle post conditionnement de peur. Dans ce test, les souris ont été conditionnées dans un contexte, puis leur mémoire a été testée dans le même contexte, dans un contexte similaire, et dans un contexte nettement distinct. Les résultats et la discussion de cette étude seront présentés sous forme d'un article, publié en *préprint* sur bioRxiv (Rajendran *et al.*, 2022) dans le Chapitre II « Le stress prénatal programme les capacités de séparation de pattern chez la souris ».

Objectif 3

Les conclusions tirées de nos deux premiers objectifs suggèrent 1) une implication des N-adu dans la mémoire traumatique, et 2) un impact du stress prénatal (SP) sur les capacités de séparation de pattern. En mettant ces résultats en perspective avec les données plus générales de la littérature, notre troisième objectif a consisté à **examiner l'effet du stress prénatal sur la vulnérabilité à développer une mémoire de type PTSD, et déterminer le rôle potentiel des N-adu dans ce phénotype**. Pour cela, nous avons exposé des souris, ayant subi ou non un SP, à une version adaptée du paradigme destiné à évaluer la formation d'une mémoire de type PTSD. Plus précisément, les souris ont été soumises à un stress aigu à l'âge adulte avant le conditionnement de peur, et leur mémoire relative à

ce conditionnement a été évaluée de manière similaire aux expérimentations précédentes. Par la suite, nous avons employé une approche optogénétique pour activer spécifiquement les N-adu lors du conditionnement, dans le but d'examiner si cette activation pouvait prévenir le phénotype induit par le SP. Les résultats et la discussion de cette étude seront présentés sous forme d'un article en préparation (Kaci et al., *in prep*), dans le Chapitre III « La stimulation optogénétique des neurones hippocampiques nés à l'âge adulte prévient le développement d'une mémoire de type PTSD induite par le stress prénatal ».

RÉSULTATS

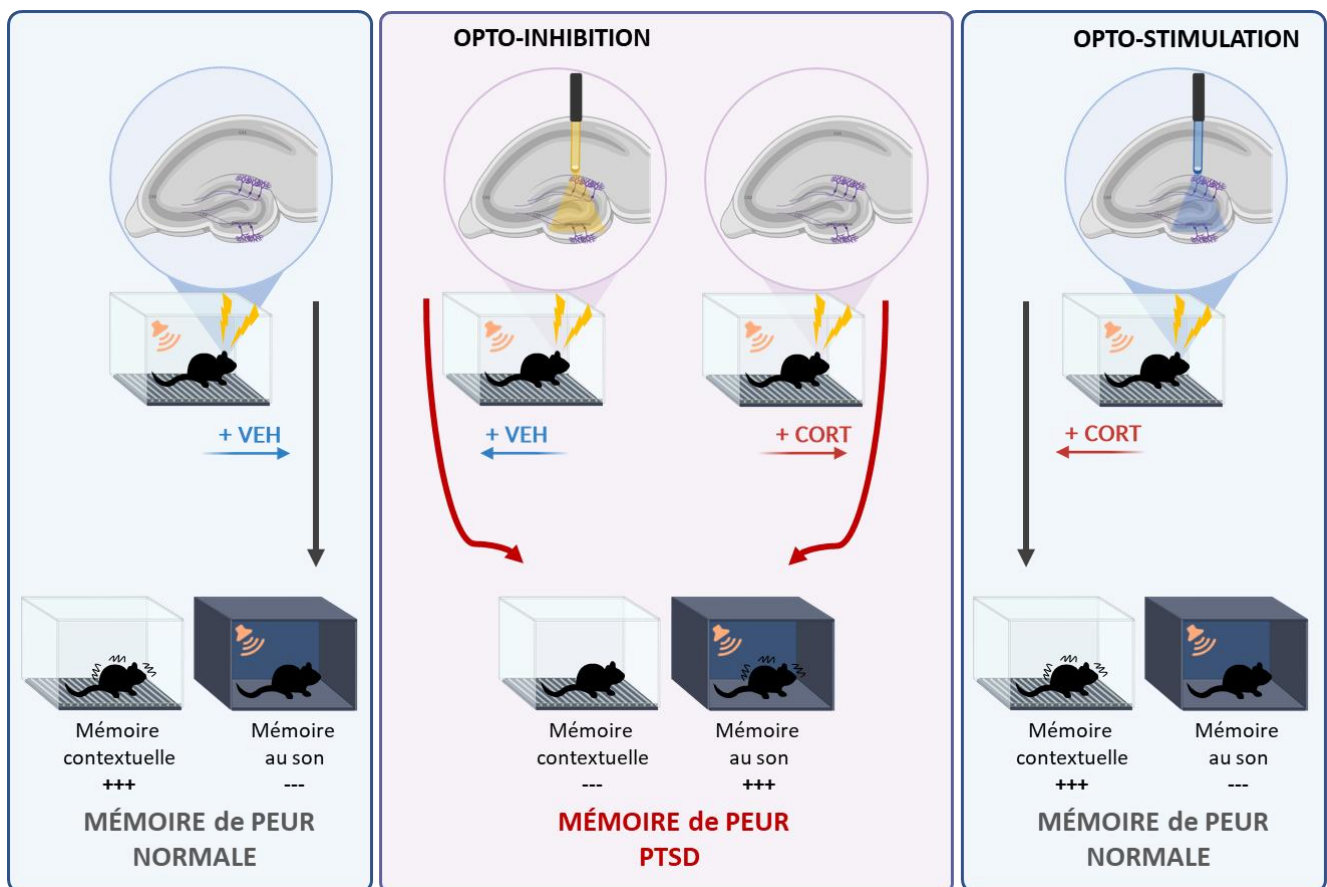
I. Les Neurones Granulaires Générés À L'âge Adulte Sont Impliqués Dans La Formation De La Mémoire Traumatique

Résumé Général

Points clés :

- L'inhibition de l'activité des neurones granulaires hippocampiques âgés de 6 semaines génère un profil mnésique évocateur des troubles mnésiques qui caractérisent le syndrome de stress post-traumatique (PTSD), à savoir une hypermnésie pour des éléments saillants non prédictifs de l'évènement traumatique et une amnésie du contexte précis associé au trauma.
- À l'opposé, la stimulation de l'activité de ces mêmes neurones prévient la formation et l'expression d'une mémoire de peur traumatique semblable à celle observée dans le PTSD.
- Ces résultats placent la neurogenèse adulte au cœur des mécanismes physiopathologiques associés au PTSD.

Résumé graphique :



Article 1

Adult-born dentate granule neurons promote resilience to PTSD-like memory in mice

Kaci ML¹, Ducourneau E², Beros J³, Mequinion M¹, Farrugia F¹, Mallet J¹,
Desmedt A², Abrous DN¹, Koehl M¹✉

✉ To whom correspondence should be addressed

Full address: Muriel Koehl, PhD
Neurocentre Magendie,
INSERM U1215
146 rue Leo Saignat
33077 Bordeaux cedex
France

Affiliations:

¹ Univ. Bordeaux, INSERM, Neurocentre Magendie, U1215, Neurogenesis and Pathophysiology, F-3300 Bordeaux, France

² Univ. Bordeaux, INSERM, Neurocentre Magendie, U1215, Pathophysiology of declarative memory, group, F-3300 Bordeaux, France

³ Experimental and Regenerative Neuroscience, School of Biological Sciences, The University of Western Australia, Nedlands, WA, 6009, Australia; Perron Institute for Neurological and Translational Science, Nedlands, WA, 6009, Australia.

Running title: Activating adult-born neurons prevents pathological fear memory

Abstract

Memory disturbances are a hallmark in individuals with PTSD, manifesting as both hypermnesia for salient sensory or emotional cues not directly tied to the trauma, and amnesia for the surrounding context. Although a wealth of preclinical research on PTSD has often approached this disorder through classical fear conditioning paradigms, largely under the hypothesis that PTSD results from a hypermnesic memory, a relatively sparse number of studies have dissected the mechanisms underlying both facets of pathological memory. Similarly, while adult neurogenesis has been postulated to contribute to trauma generalization in PTSD using comparable task frameworks, their role in the pathophysiology of traumatic memory has never been investigated. This led us to investigate the involvement of adult-born neurons in PTSD-like memory. By using optogenetic approaches to manipulate the activity of adult-born neurons combined with a unique behavioral model that recapitulates both sensory hypermnesia and contextual amnesia, we have shown (1) that inhibiting adult born neurons (abNs) activity promotes the development of a traumatic memory under basal conditions where animals should develop a normal adaptive fear memory, and (2) that activating these neurons prevents the development of a PTSD-like memory. This study delineates for the first time a functional role of adult-born neurons in modulating traumatic PTSD-like memory in mice.

Key words: mice, fear memory, PTSD, neurogenesis, optogenetics

Introduction

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a neuropsychiatric condition that can develop after exposure to a traumatic event, such as war, natural disaster, assault or sexual abuse (American Psychiatric Association, 2013). It is estimated that 70% of the population will be exposed to a traumatic event at least once in their life, among which around 10% will develop a PTSD (Kilpatrick et al., 2013; Atwoli et al., 2015; Benjet et al., 2016). Given the significant lifetime prevalence of PTSD in the population -approximately 8%-, it is crucial to improve our understanding of the neurobiological underpinnings of this pathology. In particular, PTSD has been associated with unique memory disturbances, with patients exhibiting in general both an involuntary emotional hypermnnesia and a declarative amnesia for the context surrounding the traumatic event (Brewin et al., 1996; Brewin and Burgess, 2014; Desmedt et al., 2015). Based on experimental and clinical data gathered in animal and human study, theoretical models of PTSD often relate that intrusive symptoms, one of the hallmark and most persistent symptom in PTSD patients, emerge as a consequence of weak contextual integration of the traumatic event (Rubin et al., 2004; Meyer et al., 2017; Sierk et al., 2019; Al Abed et al., 2020). More precisely, by lacking spatio-temporal bounding, the traumatic memory (i.e., vivid sensorial and emotional images) would be partially and involuntary reactivated by internal states or external cues not necessarily related to the trauma itself, ultimately culminating in fear responses in inappropriate contexts (Brewin and Holmes, 2003; Desmedt et al., 2015). In line with this, and confirming this hypothesis, trauma decontextualization was recently found to be causally involved in PTSD-like memory (Al Abed et al., 2020).

The hippocampus, known for its pivotal role in contextual memory encoding and retrieval, has been the subject of extensive research in PTSD. Structural alterations (Wang et al., 2010; Hayes et al., 2017) and functional changes (Bremner et al., 2003; Shin and Liberzon, 2010) within the hippocampus have been described in individuals with PTSD, highlighting its potential involvement in the pathophysiology of this disorder. Remarkably, the hippocampus stands out as one of the few brain structures displaying plasticity throughout adulthood, through adult hippocampal neurogenesis (Abrous et al., 2005, 2021). Adult-born neurons (abNs) generated in the dentate gyrus throughout life support many hippocampal-dependent functions highly relevant in the context of PTSD, such as contextual memory encoding and retrieval (Drew et al., 2010; Huckleberry et al., 2018), pattern separation (Dupret et al., 2008; Clelland et al., 2009; Tronel et al., 2012), cognitive flexibility (Dupret et al., 2008; Burghardt et al., 2012) and mood regulation (Santarelli et al., 2003; Revest et al., 2009).

Altogether, given their crucial involvement in these functions, especially contextual processing, abNs emerge as potential major actors in the etiology of PTSD-associated memory impairments (Kheirbek et al., 2012; Drew and Huckleberry, 2017). However, although numerous studies have explored the function of abNs in the context of normal, adaptive fear memory, employing classical tasks such as contextual fear conditioning, none have yet fully elucidated their role in the formation of this pathological PTSD-like memory. To shed light on their

involvement, we hypothesized that inhibition of abNs' activity would lead to abnormal PTSD-like fear memory, while stimulation of their activity would prevent the development of this abnormal memory. To test this hypothesis, we used an optogenetic approach to specifically inhibit or activate abNs during fear conditioning in a mouse model that mimics the paradoxical memory alteration found in PTSD patients (Kaouane et al., 2012). This model not only recapitulates both features of PTSD-like memory, *i.e.* co-expression of a weak memory for the traumatic context and abnormal strong reaction to salient neutral cues present during the traumatic event, but it also enables a direct comparison between normal and PTSD-like fear memory.

Our results show that inhibiting or activating abNs induces or prevents PTSD-like memory formation, respectively, demonstrating the fundamental implication of these cells in the core symptom of PTSD pathology.

Materials and methods

Animals

A total number of $n=142$, 4-5 months old male C57BL/6J mice was used (Janvier Laboratories, France). The study consisted in four separated experiments: Experiment 1 ($n=31$) tested the effects of abNs' inhibition on normal fear memory, Experiment 2 ($n=29$) tested the effects of corticosterone post-conditioning on fear memory, Experiment 3 ($n=43$) tested the effects of abNs' activation on PTSD-like memory, and Experiment 4 ($n=39$) controlled both the effects of abN's activation and light exposure in normal fear memory. Mice were group-housed (5-6 mice per cage) under a 12h light/dark cycle (lights on at 8:00) in a temperature-controlled room with ad libitum access to food and water. All experiments took place during the light phase. To control for hierarchical status and to ensure appropriate acclimatization to this new housing condition, mice were individually housed two weeks before fear conditioning. Every effort was made to minimize stress and suffering of the animals, and all experimental procedures adhered to the guidelines of the European Union (2010/63/UE) and were approved by the ethical committee of the University of Bordeaux (#21726).

Retroviruses

The murine Moloney leukaemia virus-based retroviral vector CAG-GFP (rv-CAG-GFP) has been described previously (Lemaire et al., 2012) and is a gift from Prof. F. H. Gage (Salk Institute, La Jolla, CA). The retroviruses expressing the optogene Archaeorhodopsin-3 (rv-Arch-GFP, for inhibition) and Channelrhodopsin-2 (rv-ChR2-eGFP, for activation) were kind gifts from Dr Shaoyu Ge (Gu et al., 2012). High titers of retroviruses (between 2×10^8 and 2×10^9 T.U./mL) were prepared with a human 293-derived retroviral packaging cell line (293GPG) (Ory et al., 1996) kindly provided by Dr Dieter Chichung Lie. Virus-containing supernatant was harvested three days after transfection with Lipofectamine 2000 (Invitrogen). This supernatant was then cleared from cell debris by centrifugation at 2191 g for 15 min and filtered through a 0.45 μ m filter (Merck Millipore). Viruses were concentrated by two rounds of centrifugation (respectively 46000 g and 66937 g) for 2 h and resuspended in PBS.

Surgery

For experiments 1, 3 and 4, a two-step stereotaxic surgery was performed to enable optogenetic control of abNs in mice. Prior to surgery, mice were anesthetized using 5% isoflurane in induction boxes and then maintained under 2% isoflurane in the stereotaxic frame. Subcutaneous injections of Metacam (5mg/kg) and a mixture (0.1mL per mouse) of Lidocaine (7mg/kg), Bupivacaine (8mg/kg,) and NaCl (0.9%) were administered for analgesia and local anesthesia, respectively. In the first step of the surgery bilateral injections of rv-Arch-GFP (Experiment 1), rv-ChR2-eGFP (Experiments 3 and 4) or rv-CAG-GFP (Experiment 4) were conducted into the dentate gyrus (coordinates from bregma: -2.0 mm posterior, ± 1.8 mm lateral, -2.2 mm ventral). Injections were

carried out using a glass micropipette connected to a Hamilton syringe placed into a micro injector (KDS legato 130) (1.5 μ L per injection at 0.25 μ L/min). Micropipette was left for an additional 5 minutes at the end to allow for proper diffusion of the virus. Following these injections, the second step consisted in optic fibers implantation. Two anchor screws were fixed (one in the anterior area and one in the posterior area). Two home-made optic fibers implants (length: 3 mm, diameter: 200 μ m, numerical aperture: 0.39, flat tip, Thorlabs) (Sparta et al., 2012) were then lowered above the injection sites (coordinates from bregma: -2.0 mm posterior, $\pm$ 1.8 mm lateral, -1.8 mm ventral). Super-Bond dental cement was applied to secure the implants to the skull, and additional stitches were made, if necessary, when the cement dried. Following their return to their home cage, mice received post-operative care and were closely monitored daily for a minimum of 3 days after the surgery. After post-mortem controls, only mice with proper viral infection and correct placement of fibers were included in the study.

Testing adaptive vs maladaptive PTSD-like fear memory

To induce PTSD-like memory impairments in mice and enable a comparison with normal fear memory, we employed a model established by Kaouane et al. (Kaouane et al., 2012). This model involves an unpaired tone-shock fear conditioning paradigm, wherein optogenetic inhibition (Experiment 1) or activation (Experiments 3 and 4) of abNs was performed to assess the subsequent effects on fear memory development. In this paradigm, unpairing the tone and the shock promotes association towards the context (Calandreau et al., 2005; Kaouane et al., 2012). As a result, only the context, and not the tone, even though salient, serves as the predictor of the shock. An adaptive fear memory is evidenced by highly conditioned fear upon re-exposure to the conditioning context (context test) and no conditioned fear during re-exposure to the irrelevant tone cue in a safe context (tone test). In contrast, maladaptive PTSD-like memory is characterized by an abnormally high fear response to the irrelevant tone (cue-based emotional hypermnesia) alongside decreased conditioned fear to the conditioning context (contextual amnesia).

For experiments 1, 3 and 4, mice were fear conditioned 6 weeks after surgery in order to target abNs of this specific age. This age was chosen based on existing literature supporting their crucial role in contextual memory at this developmental stage (Denny et al., 2012). All mice underwent a 3-day daily handling session (~4-5 minutes per mouse per session) to habituate them to the experimenter and to being connected to the optic fiber patch cords (diameter 200 μ m, Thorlabs).

On day 0 (pre-exposure to the safe context), mice were individually connected to the fibers coupled with a rotary joint to allow free moving, without any light stimulation and pre-exposed for 4 minutes to an opaque PVC box (30 x 24 x 22 cm) with an opaque PVC floor, serving as the safe context (10 lux, wiped with 1% acetic acid between each session).

On day 1 (fear conditioning), mice were again individually connected to the fibers and placed into a transparent Plexiglas conditioning chamber (30 x 24 x 22 cm) with a grid floor linked to a shock generator and contextual cues in the room, serving as the conditioning context (110 lux, wiped with 70% ethanol between each session). Acquisition of fear was achieved through a 3.52 minutes protocol during which each animal received two electric footshocks (0.4 mA squared signal, 50 Hz, 1 s) and were presented with two tone deliveries that never co-occurred with the footshocks (70 dB, 1 kHz, 15 s). More precisely, 100 s after being placed in the box, animals received a shock, followed by a 20 s interval before the first tone presentation. Then, after a 30 s interval the same tone was presented again. A 30 s delay preceded the second shock, and 20 s after, animals were returned to their home cage. Throughout the entire procedure, mice were subjected to either light stimulation or no light stimulation. Specifically, abNs inhibition (Experiments 1) or activation (Experiments 3-4) was obtained through continuous light delivery or pulse stimulation (20 Hz, 15 ms pulse duration), respectively. Light was delivered through a LED system (PlexBright®, Plexon) that covers a large spectrum of wavelength to allow both inhibition at 566nm and activation at 470nm. Power was adjusted individually for each mouse to ensure an approximate delivery of ~5.5 mW in the brain. Immediately after conditioning, mice received a systemic injection of either Corticosterone (Cort) to induce the formation of PTSD-like memory, or Vehicle (Veh) solution to induce the formation of an adaptive, normal fear memory.

On day 2 (memory retention tests), 24 hours after conditioning, fear memory was evaluated in two different tests, that both lasted for 6 minutes, during which animals were connected to the fibers without any light stimulation, and continuously recorded for off-line scoring of freezing behavior. These tests were separated by a 2 hours interval spent in the homecage. Freezing was used as a proxy for conditioned fear response and defined as the absence of movement except for respiratory-related movements. Second-by-second scoring was done in 3 blocks of 2 minutes for each test by an observer blind to the experimental groups. During the first memory test (Tone Test), mice were re-exposed to the safe context for 6 minutes, comprising a 2-minute block before tone presentation, a 2-minute block with tone presentation, and a final 2-minute block after tone presentation. Conditioned response to the tone is expressed by the percentage of freezing during the tone presentation compared to the levels of freezing expressed before and after tone presentation. The strength and specificity of this conditioned fear are attested by a ratio that considers the percentage of freezing increase in response to the tone with respect to a baseline freezing level (mean of pre- and post-tone periods). Indeed, a strong and specific conditioned fear to the discrete tone CS implies a lower level of freezing when the shock is not expected (i.e., 2min before and 2min after the tone presentation) compared to the freezing level expressed during the tone presentation (high ratio value). The tone ratio is calculated as follows: $[\% \text{ freezing during tone presentation} - (\% \text{ pre-tone period freezing} + \% \text{ post-tone period freezing}) / 2] / [\% \text{ freezing during tone presentation} + (\% \text{ pre-tone period freezing} + \% \text{ post-tone period freezing}) / 2]$. Two hours later, mice were re-exposed to the conditioning context (Context Test) for 6 minutes. Percentage of freezing to the context was

calculated for every block of 2 minutes. Only the first block is representative of difference between mice that were conditioned to the context and mice that are not, and the following two blocks are presented to assess a gradual extinction of the fear responses in the absence of shock.

Systemic injection of corticosterone

Immediately after fear conditioning, mice received intraperitoneal injection of either Corticosterone (Cort) (3.5 mg/kg in a volume of 0.1 ml/10g bodyweight) using a water-soluble complex of corticosterone and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (Sigma-Aldrich) diluted in 0.9% NaCl, or Vehicle (Veh) via 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (3.5 mg/kg in a volume of 0.1 ml/10g bodyweight) diluted in 0.9% NaCl. After the injection, animals were returned to their home cage and left undisturbed until the following day.

PTSD score calculation

A Z-score representing the intensity of PTSD-like memory symptoms, and integrating both the contextual and the cued responses, was calculated for each mouse. Z-scores indicate how many standard deviations (σ) an observation (X) is above or below the mean of a control group (μ) and is calculated as follows: $Z = (X - \mu) / \sigma$ where X represents the individual data for the observed parameter, μ and σ represent the mean and the standard deviation for the control group, respectively (Guilloux et al., 2011). Z scores values were calculated individually for the tone test and the context test using the following parameters: for tone test, $X = \text{Freezing tone} - \text{Freezing pre-tone}$; for context test, $X = \text{Freezing max 0-2 min} - \text{Freezing 0-2 min}$. PTSD score was calculated as $(Z \text{ tone} + Z \text{ context}) / 2$.

Sacrifice and tissue collection

One week after memory testing, animals were connected to the optic fibers in a new cage (Experiment 1) or in their home cage (Experiment 3-4). Depending on their previously assigned group, they received light stimulation or not. 90 minutes after, mice were perfused transcardially with a phosphate-buffered solution followed by a 4% buffered paraformaldehyde solution. Following decapitation, perfused heads were conserved in 4% paraformaldehyde. After one week of fixation, brains were extracted from the preserved heads and sectioned into 10 series of 40 μm -thin coronal sections using a vibratome (Leica).

Immunohistochemistry

GFP labelling

Virally infected cells were labelled using free floating immunohistochemistry against GFP. Endogenous peroxidase was blocked using H2O2 (1.2%) in methanol. After blocking in 3% normal goat serum, sections were incubated with rabbit anti-GFP primary antibody (1:8000, Millipore, AB3080P) in PBS-Triton (0.3%) and normal goat serum (1%) at 4° C for 48 hours. Tissues were then washed in PBS and incubated for 2 hours with goat anti-

rabbit biotinylated secondary antibody (1:200, Vector) in PBS and normal goat serum (1%) for 1.5 hours at room temperature. Following PBS washing, sections were incubated for 1.5 hours in a biotin-streptavidin kit (ABC kit, Vector Labs) in PBS containing normal goat serum (1%). Next, sections were washed in PBS (2 times) and in Tris-buffer (2 times) before revelation was carried out with 3,3'-diaminobenzidine as a chromogen. GFP-immunoreactive cells were counted under a 40x brightfield optical microscope (Leica) in the granule cell layer throughout the entire dorso-ventral axis of the dentate gyrus (DG) by an observer blind to the experimental groups.

c-Fos / GFP labelling

To assess the efficacy of GFP+ cell activation, a double labelling approach was done by immunohistofluorescence for GFP and c-Fos, the latter being used as a proxy for neuronal activity (Okuno, 2011). After blocking in 5% normal goat serum, sections were incubated with chicken anti-GFP (1:2000, Abcam AB13970) and rabbit anti-c-Fos (1:5000, Synaptic System, 226 008) primary antibodies in PBS-Triton (0.3%) and normal goat serum (5%) at 4° C for 48 hours. Sections were then washed in PBS and incubated with secondary antibodies in PBS containing normal goat serum (5%) allowing visualization of GFP via an Alexa-488 goat anti-chicken antibody (1:1000, Invitrogen) and c-Fos via an Alexa-568 goat anti-rabbit antibody (1:1000, Invitrogen). Tissues were then rinsed in Tris-NaCl buffer and nuclei in the brain were revealed using DAPI (1:10000, Invitrogen). Double labeling was determined throughout the entire dorso-ventral axis of the DG by using a SPE confocal system with a plane apochromatic 63X oil lens (digital zoom of 2).

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using GraphPad Prism 10 (GraphPad Software LLC). No statistical methods were used to predetermine sample sizes, but our sample sizes are similar to those generally employed in the field. All mice were assigned to different experimental conditions randomly and investigators were blind to group allocation. The statistical test, sample size (n), and detailed results of each analysis are reported in Supplementary Table 1. Briefly, one-way, two-way or three-way ANOVAs (repeated measures when necessary) were used, and followed by Fisher's LSD post-hoc test when appropriate. In the case of comparison of two independent groups, Student t tests were used. Pearson correlations were performed to assess the relation between PTSD scores and the number of infected cells. For all tests, significance was set at $p=0.05$. All data are presented as mean $\pm$ s.e.m.

Results

Inhibiting abNs induces PTSD-like memory in Veh-injected mice

Considering the crucial involvement of adult-born neurons (abNs) in contextual memory processes and the potential significance of these processes in the development of normal vs pathological fear memory, we first determined whether abNs were necessary for the development of normal fear memory. Mice were bilaterally injected with a retrovirus carrying the inhibitory optogene *Archaeorhodopsin-3* (rv-Arch-GFP) that specifically incorporates dividing cells, and were implanted with optic fiber constructs to ensure light delivery. Following a six weeks recovery period, mice were divided into two groups and subjected to fear conditioning employing the unpaired tone-shock paradigm, as previously described. During the entire conditioning procedure, one group (Veh-ON) received light exposure while the other group (Veh-OFF) did not. Immediately after conditioning, mice were injected with a vehicle (Veh) solution, which, under basal conditions, doesn't affect fear response (Kaouane et al., 2012). Memory performances were assessed 24 hours later using two distinct tests. Each test was subdivided in three blocks of two minutes, and served to evaluate both the response to the tone in a neutral context and the response to the conditioning context (**Fig. 1a**). Freezing was used as a proxy for fear memory.

First, mice were exposed to a neutral safe context during which the tone present during the conditioning phase was presented (Tone test). Veh-ON mice displayed an abnormal response to the tone, evidenced by an elevated level of freezing during tone presentation (**Fig. 1b**, block X group interaction: $F_{2,58} = 3.75$, $p < 0.05$; LSD post hoc test $p = 0.059$ Veh-ON vs. Veh-OFF during the tone block). This observation was further revealed by a significant increase in their tone ratio (**Fig. 1c**, $t_{29} = 2.056$, $p < 0.05$) which represents the specific response to the tone compared to pre- and post-tone periods (see materials and methods for details). Next, mice were tested in the conditioning context (Context test), wherein Veh-ON mice exhibited diminished fear memory for the context, particularly during the initial two blocks of the test (**Fig. 1d**, block X group interaction: $F_{2,58} = 10.54$, $p = 0.0001$; LSD post hoc test $p < 0.001$ and $p < 0.05$ Veh-ON vs. Veh-OFF for the first and second block, respectively). The first two-minute block is the most representative for evaluating contextual memory performances, since, in the absence of shock, fear extinction occurs, potentially diminishing group differences later on. Specific analysis of this first block hence revealed this decreased contextual fear memory for Veh-ON mice (**Fig. 1e**, $t_{29} = 4.300$, $p < 0.001$), a finding corroborated by an analysis over the entire test duration (**Fig. S1a**). To encapsulate the intensity of PTSD-like memory symptoms, a z-score computation was performed, integrating both the response to the tone and memory for the context. The Veh-OFF group, exhibiting normal fear memory (*i.e.*, conditioned to the context and not to the tone), served as the reference group. As hypothesized, Veh-ON mice demonstrated a significantly heightened PTSD score in comparison to Veh-OFF ones (**Fig. 1f**, $t_{29} = 4.487$, $p < 0.001$). All mice were sacrificed one-week post-experimentation, and the number of GFP-labeled cells, *i.e.* viral infected cells, was quantified. Both groups exhibited a comparable total count of GFP-labeled cells (**Fig. 1h**, $t_{29} = 0.501$, $p = 0.620$).

Labeling was observed in both dorsal and ventral abNs (**Fig. 1i**), with more infected cells in the ventral region of the dentate gyrus for both groups (**Fig. 1j**, region effect $F_{1,29} = 23.57$, $p < 0.0001$). However, it is noteworthy that the number of labeled cells did not correlate with PTSD scores, suggesting that neither the total number of virus-expressing abNs nor their distribution across the dorso-ventral axis may directly influence the PTSD-like memory phenotype observed (**Fig. S1b**). Overall, these results show that inhibiting abNs markedly redirects the trajectory of fear memory formation towards a PTSD-like phenotype.

Activating abNs prevents PTSD-like memory in Cort-injected mice

Our next goal was to determine whether activating abNs was sufficient to prevent the formation of PTSD-like memory. To do so, we first confirmed that PTSD-like memory impairments could be induced by intraperitoneal corticosterone injection following conditioning (**Fig. 2a**), as previously demonstrated (Kaouane et al., 2012). Cort-injected mice exhibited an abnormal response to the tone, marked by a significant increase in freezing during the tone presentation (**Fig. 2b**, block X cort interaction: $F_{2,54} = 8.894$, $p < 0.001$; LSD post hoc test $p < 0.05$ Cort vs. Veh during the tone block) and an elevated tone ratio (**Fig. 2c** $t_{27} = 5.053$, $p < 0.0001$) compared to Veh-injected mice. Furthermore, Cort-injected mice manifested significantly diminished freezing during the context test relative to Veh-injected mice (**Fig. 2d**, cort effect $F_{1,27} = 13.66$, $p = 0.01$; block X cort interaction: $F_{2,54} = 4.645$, $p < 0.05$; LSD post hoc test $p < 0.01$, < 0.05 and < 0.05 for Cort vs. Veh during the first, second and third block, respectively). As expected, the PTSD score was significantly higher in Cort-injected mice (**Fig. 2e** $t_{27} = 4.348$, $p < 0.001$), reaffirming the propensity of Cort injection to induce PTSD-like memory (Kaouane et al., 2012, 2020; Al Abed et al., 2020).

We next proceeded to examine the consequences of abNs activation in Cort-injected mice. Mice were injected with a retroviral vector expressing *Channelrhodopsin 2* (rv-ChR2-eGFP) and were subjected to fear conditioning six weeks later. Among the mice that received Cort post-conditioning, one group was exposed to light during conditioning to activate 6-week-old abNs (Cort-ON), while the other was not (Cort-OFF). Additionally, to establish a baseline for normal fear memory, a third group was included which received a Veh injection post-conditioning (Veh-OFF) (**Fig. 3a**). Analysis of the tone test unveiled a significant block x group interaction, with Cort-OFF mice manifesting augmented freezing during tone presentation relative to Cort-ON and Veh-OFF mice (**Fig. 3b**, $F_{4,80} = 7.869$, $p < 0.0001$; LSD post hoc test $p < 0.01$ and < 0.0001 vs Cort-ON and Veh-OFF, respectively). Consequently, Cort-OFF mice exhibited a significantly higher tone ratio than Veh-OFF mice confirming the effect of corticosterone in cue-induced hypermnesia, while this increase was prevented in Cort-ON mice (**Fig. 3c**, group effect $F_{2,40} = 13.49$, $p < 0.0001$; LSD post hoc test $p < 0.0001$ and $= 0.0001$ for Cort-OFF vs. Cort-ON and Veh-OFF, respectively; and $p = 0.8604$ for Cort-ON vs. Veh-OFF). During the context test, a discernible effect was noted both across groups and blocks, although without a significant interaction, indicating reduced freezing throughout the three blocks for Cort-off mice (**Fig. S3b**, group effect $F_{2,40} = 4.428$, $p < 0.05$; **Fig. 3d**, block x

group interaction $F_{4,80} = 1.621$, $p = 0.1769$). Further analysis of freezing during the first block confirmed a reduced contextual memory for Cort-OFF compared to Veh-OFF, that was prevented by abNs stimulation in the Cort-ON group (**Fig. 3e**, $F_{2,40} = 5.565$, $p < 0.01$; LSD post hoc test $p < 0.05$ and < 0.01 for Cort-OFF vs. Veh-OFF and Cort-OFF vs. Veh-ON, respectively). PTSD score also differed significantly between the three groups, with Cort-OFF mice displaying a higher score than both Veh-OFF and Cort-ON mice (**Fig. 3f**, $F_{2,40} = 18.73$, $p < 0.0001$; LSD post hoc test $p < 0.0001$ for both comparisons). Post-mortem analysis corroborated again that the number of infected cells did not differ between the experimental groups (**Fig. 3h-j**) and that light exposure resulted in activation of abNs across both dorsal and ventral regions (**Fig S2c**). In a similar way than for our inhibition experiment, the number of infected cells did not correlate with PTSD scores in any group (**Fig. S2d**). Overall, these data show that both abnormal hypermnnesia for the tone and amnesia for the context in Cort-injected mice can be prevented, leading to normal fear memory, by activating abNs during conditioning.

Activating abNs has no effect on fear memory in Veh-injected mice

Given that activating abNs during conditioning has been reported to impair contextual memory after classical contextual fear conditioning (Danielson et al., 2016), we next sought to control the effects of abNs' activation in Veh-injected mice, developing a normal fear memory. Concurrently, to control for any potential effects attributable to light exposure *per se*, we also evaluated the effects of light exposure on fear memory development. This experiment mirrored the previous setup, with the exception that mice were administered a retroviral vector encoding either *Channelrhodopsin-2* to allow activation of abNs (rv-ChR2-eGFP) or GFP only (rv-CAG-GFP) as a control for light effects. Half of the mice received light stimulation during conditioning (CAG-ON and ChR2-ON groups) while the other half did not (CAG-OFF and ChR2-OFF groups) (**Fig. 4a**). Our findings revealed that neither stimulation of abNs, nor simple light exposure influenced fear response during the tone test, with all groups exhibiting comparable freezing levels (**Fig. 4b**, virus effect $F_{1,35} = 0.06573$, $p = 0.7992$; light effect $F_{1,35} = 1.171$, $p = 0.2866$; block X virus X light interaction: $F_{2,70} = 0.3946$, $p = 0.6754$), and no specific response to the tone as assessed by the tone ratio (**Fig. 4c**, virus X light interaction: $F_{1,35} = 0.3285$, $p = 0.5702$). Surprisingly, activating abNs did not have any effect in the context test, nor did light exposure (**Fig. 4d**, virus effect $F_{1,35} = 0.005$, $p = 0.9440$; light effect $F_{1,35} = 7.452e-006$, $p = 0.9978$; block X virus X light interaction: $F_{2,70} = 1.438$, $p = 0.2442$). Post-sacrifice counting of GFP-labeled cells unveiled a higher number of labeled neurons in the CAG-GFP groups, likely attributable to variances in viral constructs without any differences between the light-Off et light-ON groups (**Fig. 4f**, virus effect: $F_{1,35} = 34.90$, $p < 0.0001$; light effect $F_{1,35} = 3.144$, $p = 0.0849$). Again, labeled cells were found throughout the whole dorso-ventral axis of the dentate gyrus (**Fig. 4g**). Collectively, our data underscore that abNs' activation does not perturb fear memory formation under basal conditions in this paradigm.

Discussion

Combining optogenetic approaches to manipulate the activity of adult-born neurons with a unique behavioral model that recapitulates both facets of PTSD-like memory (i.e. hypermnesia for sensory or emotional cues that do not predict the traumatic event and amnesia for the specific context of the traumatic event), we have shown in this study that inhibiting abNs promotes the development of a traumatic, PTSD-like memory while activating abNs prevents the development of this pathological memory and favors normal fear memory.

abNs' inhibition promote vulnerability to PTSD-like memory

We first illustrated the necessary role of 6-weeks old abNs in the development of a normal fear memory. Our results indeed showed that inhibiting abNs led to a switch from normal to pathological PTSD-like memory manifested both by an abnormal fear response to a tone—presented during conditioning but not paired with any shock—and a diminished fear response when re-exposed to the conditioning context, compared to non-inhibited mice. The pivotal role of abNs in contextual memory has been well documented in prior studies. Previous work has shown that suppression (Saxe et al., 2006; Wojtowicz et al., 2008; Hernández-Rabaza et al., 2009) or inhibition (Gu et al., 2012; Huckleberry et al., 2018) of abNs culminates in impaired contextual memory and hampered contextual discrimination, an effect predominantly attributed to their role in pattern separation (Tronel et al., 2012; Danielson et al., 2016). Our findings are in accordance with this literature and add to it by presenting the first evidence that abNs are indispensable to avoid the selection of an unspecific cue to predict the aversive unconditioned stimulus. It is probable though that this latter effect is directly due to the involvement of abNs in contextual processing abilities, since recent insights have elucidated that the contextualization of trauma is causally involved in mediating emotional hypermnesia using this paradigm (Al Abed et al., 2020). Here, we therefore extend this narrative by pinpointing a specific population within the dentate gyrus that could play a crucial role in this process.

abNs' activation promote resilience to PTSD-like memory

Building upon these initial findings, we further explored the impact of abNs' activation under traumatic-like conditions known to foster PTSD-like memory formation. To do this, we administered corticosterone to mice post-conditioning, a method previously established to induce PTSD-like memory in this paradigm (Kaouane et al., 2012). Our data revealed that while non-activated mice indeed displayed PTSD-like memory, the activation of abNs facilitated resilience to this behavioral profile, guiding fear memory back to a normal state. Interestingly, in our study, the activation of abNs under basal conditions (in Veh injected mice) did not exhibit any discernible impact on fear memory. This outcome seemingly contradicts a previous study which found impairments in contextual memory following the activation of abNs during conditioning (Danielson et al., 2016). The divergence in findings between this study and ours could potentially be ascribed to methodological variances in the

targeting of abNs, or alternatively, to the differing conditioning paradigms employed. Notably, a pair of recent studies have documented improvements in contextual memory when abNs were activated at the time of recall (Li et al., 2022; Lods et al., 2022). The effect of abNs activation under normal fear conditions, especially at varying phases of the memory process such as encoding, consolidation, and retrieval, thus warrants further scrutiny to delineate the exact circumstances under which abNs modulation can influence memory outcomes. Our study significantly broadens the understanding of the role of abNs in fear memory by demonstrating that the activation of these neurons under traumatic-like conditions fosters resilience against PTSD-like memory impairments. While this is likely due to improved contextual abilities following activation of abNs, a closer examination of the potential mechanisms orchestrating these effects is needed, in particular in comparison with normal fear condition.

Possible mechanisms

Contrary to classical fear conditioning setup, leading to standard fear memory development, our experiment deviated by introducing a high concentration of corticosterone post-conditioning. This manipulation induces a traumatic-like scenario that transcends the classical conditioning framework, reflecting in both behavioral manifestations and altered hippocampo-amygdalar circuit activity (Kaouane et al., 2012; Ducourneau et al., 2021). Interestingly, abNs have been implicated in orchestrating dentate gyrus activity, specifically by modulating the behavior of mature dentate granule neurons (Johnston et al., 2016; Tuncdemir et al., 2019). Notably, they are believed to promote sparse activity in the dentate gyrus, aiding in the formation of distinct memory traces, predominantly through indirect feedback inhibition directed at mature granule neurons (Drew et al., 2016). Recent insights also suggest that, in their immature state, abNs can directly activate or inhibit mature granule neurons, depending on the nature of the input they receive (Luna et al., 2019). Hence, abNs play a crucial role in finely tuning dentate gyrus activity, enabling precise contextual representations by integrating various sensory inputs within a particular context, thereby promoting precision of these memories and avoiding potential interferences. In addition, by influencing activity within the dentate gyrus, abNs can not only modulate activity within the whole hippocampus, but also have a brain-wide influence on different structures communicating directly and indirectly with the hippocampus, as already suggested by different studies (Zhuo et al., 2016; Besnard and Sahay, 2021; Evans et al., 2022). Based on this established literature and our own data, we therefore propose that under basal fear conditions, the hippocampal circuitry is optimally calibrated for encoding contextual details, while under traumatic conditions, this calibration is disrupted, likely due to an overdrive of amygdalar circuits and a corresponding suppression of hippocampal function. This dissonance could impair the nuanced balance required for precise contextual memory encoding and retrieval (Desmedt et al., 2015). Our findings suggest that activating abNs under traumatic conditions serves as a corrective mechanism, re-establishing a conducive balance within the hippocampal circuitry and potentially across the wider hippocampo-amygdalar network. This restoration helps revert the memory encoding process

back to a 'normal' state, despite the traumatic conditions, thereby promoting resilience against PTSD-like memory impairments. However, while our data shed light on the beneficial impact of abNs activation in traumatic conditions, the precise extent to which abNs' activation alters brain-wide activity during traumatic-like conditions remains an open question. Further investigations are warranted to elucidate the broader network dynamics and the interplay between abNs and other brain regions in mediating resilience or vulnerability to traumatic memory under varying conditions, for instance by studying brain-wide modifications in neural activity and functional connectivity following such manipulations.

Besides the aforementioned mechanism, an alternative, yet not mutually exclusive explanation might come from the influence of traumatic-like conditions on abN activity. It is plausible that these conditions could detrimentally affect the activity of abNs, thereby necessitating activation to restore a proper balance. In our model, the injection of corticosterone post-conditioning is employed to mimic traumatic-like conditions. Elevated levels of corticosterone have been shown to suppress the proliferation of neural progenitor cells, impair the survival of new neurons, and hinder the maturation and integration of these neurons into the existing neural circuitry (Schoenfeld and Gould, 2012; Lucassen et al., 2015). While the broad impacts of corticosterone on neural activity and adult neurogenesis are also recognized, the specific effect of acute corticosterone enhancement following conditioning on abNs' activity in this specific paradigm is yet to be thoroughly explored. Interestingly, a recent study has shown that corticosterone injection after a cued fear conditioning resulted in an increased number of cells that were incorporated into the dentate gyrus memory engram, and that these cells presented a persistent increase in their excitability compared to activated cells following a conditioning that was associated with a vehicle injection (Lesuis et al., 2021). While this study did not investigate whether these effects differed between adult-born and developmentally-born neurons, it highlights the potential interplay between corticosterone administration post-conditioning, subsequent neural activity within the dentate gyrus, and memory processing.

Overall, our findings provide the first evidence for a new role of abNs in resilience to pathological PTSD-like memory, and identify a specific neuronal population involved in the pathophysiology of traumatic memory. Future investigations delving into the mechanistic aspects will be instrumental in elucidating the precise manner in which abNs contribute to this resilience under traumatic-like circumstances. Moreover, a nuanced examination of the distinctive roles of dorsal versus ventral abNs is warranted, given that our current approach modulated abNs' activity across the entire dentate gyrus. The literature delineates a functional dichotomy with dorsal abNs mainly engaged in memory and cognitive functions, while their ventral counterparts primarily mediate mood regulation and stress responsiveness (Wu and Hen, 2014). Unveiling the nuanced interactions and contributions of these neuronal subsets may pave the way for more targeted and effective preventive and therapeutic interventions in ameliorating trauma-induced memory pathologies.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Mr C. Dupuy for providing excellent animal care. This work was supported by the Fondation de France (Neuromental to MK), the Fondation pour la recherche Médicale (FRM ENV202003011513 to MK and AD, FRM Equipe to MK and DNA), the Agence National pour la Recherche (ANR 14-CE13-0026-02 to AD and MK).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

Figure 1

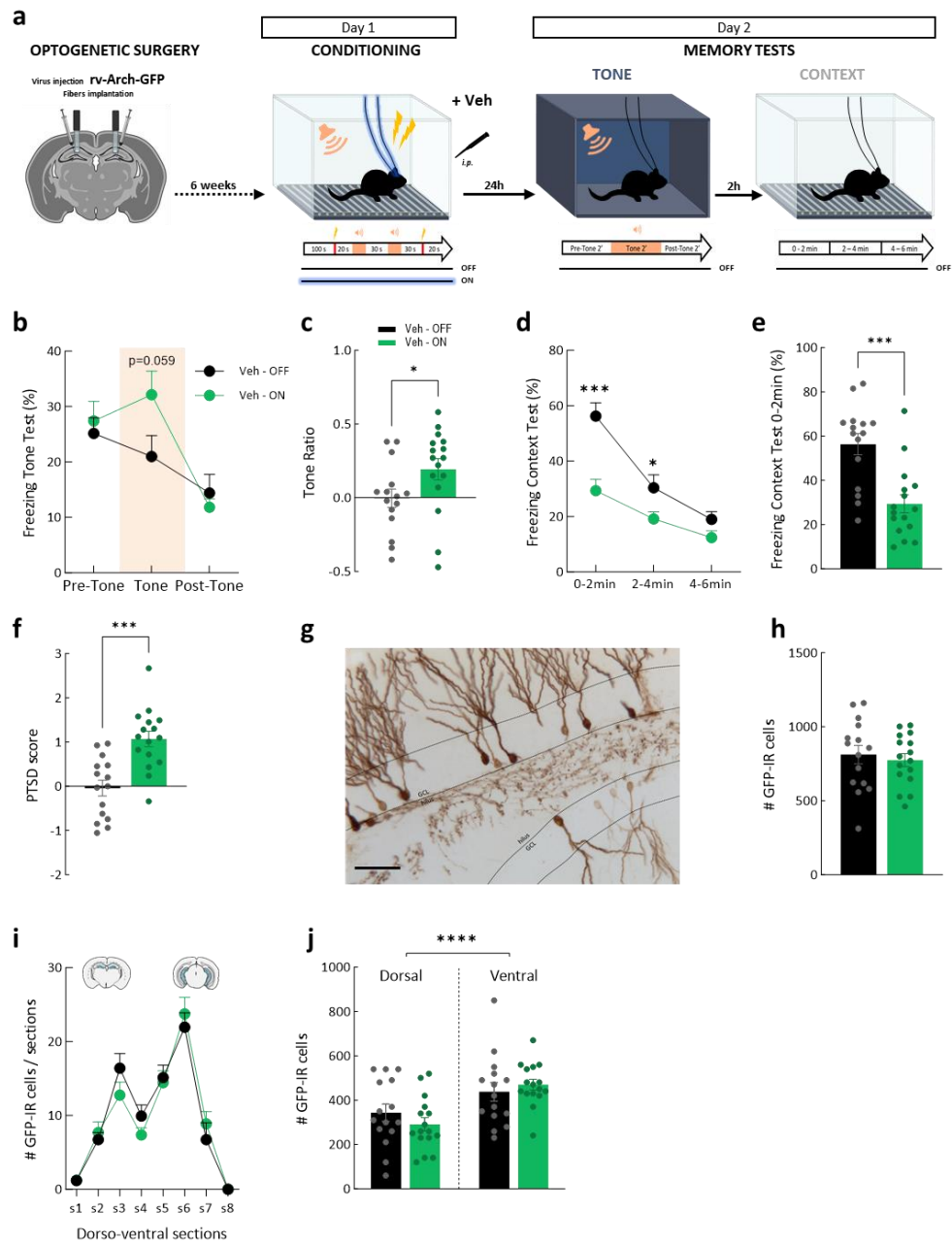


Figure 1: Inhibiting adult-born neurons during conditioning leads to PTSD-like memory.

(a) Experimental design of the task. Mice underwent surgery and six-weeks later were fear conditioned to a context in presence of tones that are not paired with electric footshocks. During conditioning, lights were turned ON or OFF to inhibit or not abNs, respectively. Immediately after conditioning, mice were injected with a vehicle solution. Memory tests for fear response to the tone in a neutral context (tone test), and to the conditioning context (context test) were conducted on day 2 with a 2-hours interval. (b) Fear response during the tone test, expressed as percentage of time spent freezing. (c) Magnitude of tone response represented by a normalized ratio: $(\text{tone} - ((\text{pre} + \text{post})/2)) / (\text{tone} + ((\text{pre} + \text{post})/2))$. (d) Fear response during the context test, expressed as percentage of time spent freezing. (e) Fear response during the first 2-min block of the context test, expressed as percentage of time spent freezing. (f) A PTSD score was calculated in order to integrate both tone and context fear responses normalized by control animals. (g) Example of dentate gyrus section with GFP-immunoreactive cells using DAB staining. Bar scale is 50µm. (h) Total number of GFP-immunoreactive cells. (i) Dorso-ventral distribution of GFP-immunoreactive cells across all sections containing dentate gyrus. (j) Total number of dorsal (left) and ventral (right) GFP-immunoreactive cells. Unpaired t-test and ANOVA followed by Fisher's LSD post hoc multiple comparisons when appropriate: * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.00001$. Plotted values are mean $\pm$ sem. Veh-OFF: vehicle-injected mice with lights OFF during conditioning (n=15); Veh-ON: vehicle-injected mice with lights ON during conditioning (n=16); i.p.: intraperitoneal injection; GCL: granule cell layer of the dentate gyrus.

Figure 2

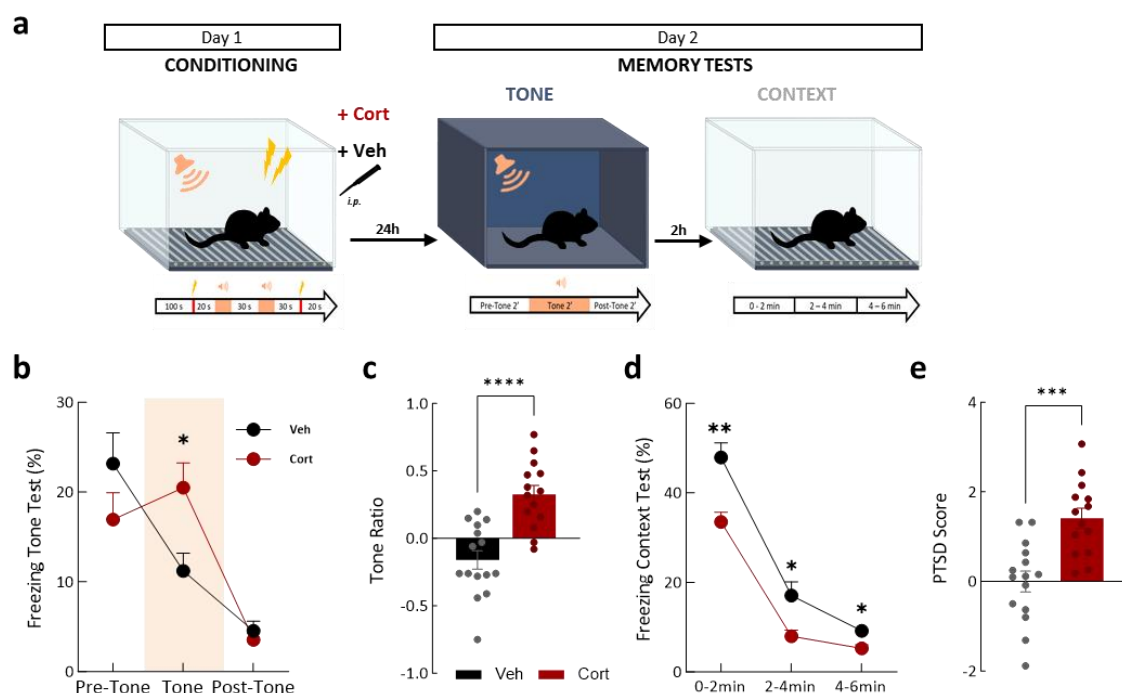


Figure 2: PTSD-like memory is induced by corticosterone injection post-conditioning.

(a) Experimental design of the task. On day 1, mice were fear conditioned to a context in presence of tones that are not paired with electric footshocks. Immediately after conditioning, mice were injected with either a corticosterone or a vehicle solution. On day 2 memory tests for fear response to the tone in a neutral context (tone test), and to the conditioning context (context test) were conducted with a 2-hours interval. (b) Fear response during the tone test, expressed as percentage of time spent freezing. (c) Magnitude of tone response represented by a normalized ratio: $(\text{tone} - ((\text{pre} + \text{post})/2)) / (\text{tone} + ((\text{pre} + \text{post})/2))$. (d) Fear response during the context test, expressed as percentage of time spent freezing. (e) A PTSD score was calculated in order to integrate both tone and context fear responses normalized by control animals. Unpaired t-test and ANOVA followed by Fisher's LSD post hoc multiple comparisons when appropriate: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.00001$. Plotted values are mean $\pm$ sem. Veh: vehicle-injected mice ($n=15$); Cort: corticosterone-injected mice ($n=14$); i.p.: intraperitoneal injection.

Figure 3

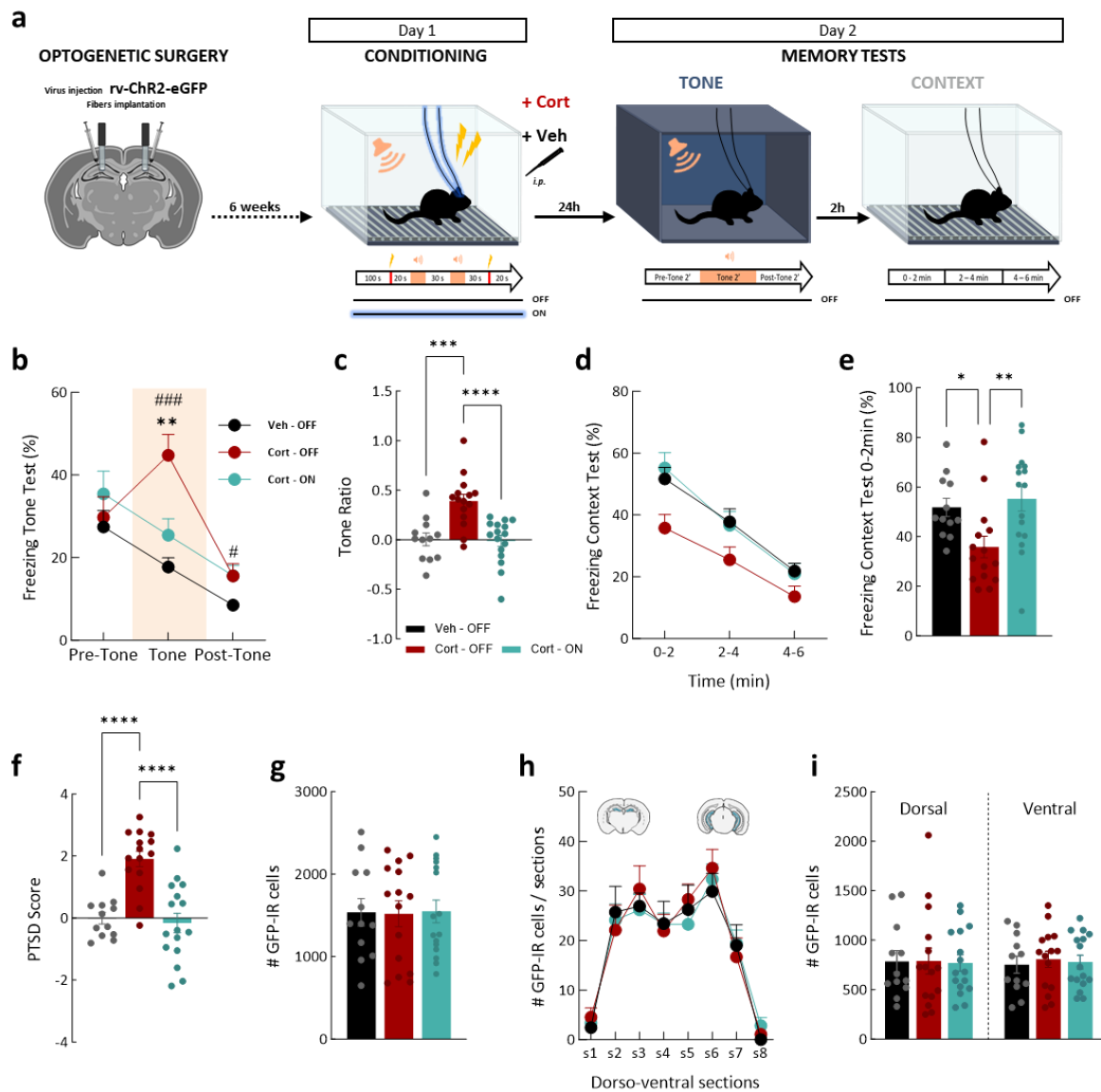


Figure 3: Activating adult-born neurons during conditioning prevents PTSD-like memory under traumatic conditions.

(a) Experimental design of the task. Mice underwent surgery and six-weeks later were fear conditioned to a context in presence of tones that are not paired with electric footshocks. During conditioning, lights were turned ON or OFF to activate or not abNs, respectively. Immediately after conditioning, mice were injected either with a vehicle solution to induce normal fear memory or with a corticosterone solution to induce PTSD-like memory. On day 2 memory tests for fear response to the tone in a neutral context (tone test), and to the conditioning context (context test) were conducted with a 2-hours interval. (b) Fear response during the tone test, expressed as percentage of time spent freezing. (c) Magnitude of tone response represented by a normalized ratio: $(\text{tone} - ((\text{pre} + \text{post})/2)) / (\text{tone} + ((\text{pre} + \text{post})/2))$. (d) Fear response during the context test, expressed as percentage of time spent freezing. (e) Fear response during the first 2-min block of the context test, expressed as percentage of time spent freezing. (f) A PTSD score was calculated in order to integrate both tone and context fear responses normalized by control animals. (g) Total number of GFP-immunoreactive cells. (h) Dorso-ventral distribution of GFP-immunoreactive cells across all sections containing dentate gyrus. (i) Total number of dorsal (left) and ventral (right) GFP-immunoreactive cells. ANOVA followed by Fisher's LSD post hoc multiple comparisons when appropriate: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$ (vs. indicated group or vs. Cort-ON for tone test); # $p < 0.05$, ### $p < 0.001$ vs. Veh-OFF. Plotted values are mean $\pm$ sem. Veh-OFF: vehicle-injected mice with lights OFF during conditioning ($n=12$); Cort-OFF: corticosterone-injected mice with lights OFF during conditioning ($n=15$); Cort-ON: corticosterone-injected mice with lights ON during conditioning ($n=16$); i.p.: intraperitoneal injection.

Figure 4

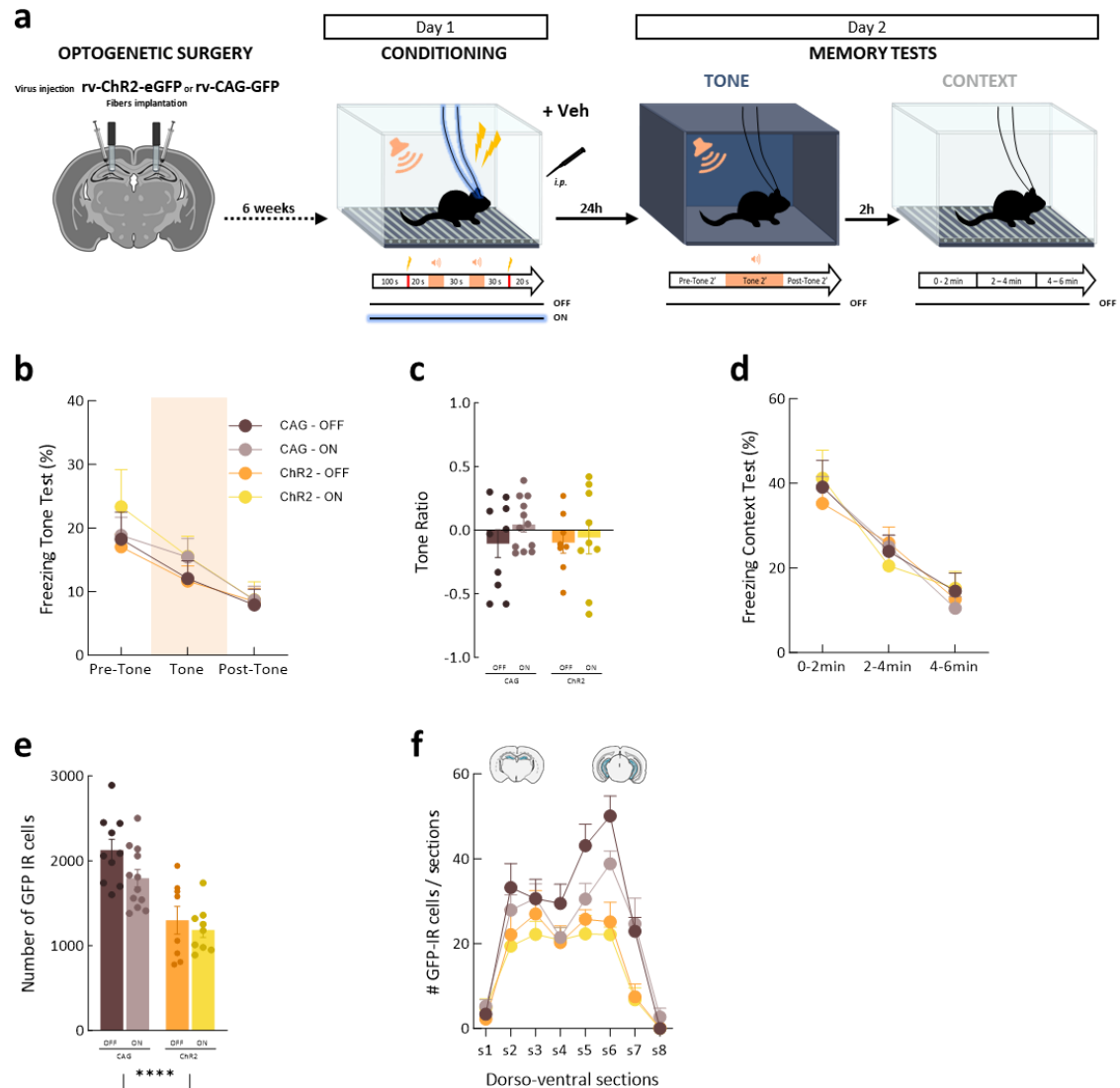


Figure 4: Neither activating abNs nor simple light exposure during conditioning affect fear memory.

(a) Experimental design of the task. Mice underwent surgery and six-weeks later were fear conditioned to a context in presence of tones that are not paired with electric footshocks. During conditioning, lights were turned ON or OFF to activate or not abNs (ChR2 groups) or to test for the effect of light exposure (CAG groups), respectively. Immediately after conditioning, mice were injected either with a vehicle solution. On Day 2, memory tests for fear response to the tone in a neutral context (tone test), and to the conditioning context (context test) were conducted with a 2-hours interval. (b) Fear response during the tone test, expressed as percentage of time spent freezing. (c) Magnitude of tone response represented by a normalized ratio: $(\text{tone} - ((\text{pre} + \text{post})/2)) / (\text{tone} + ((\text{pre} + \text{post})/2))$. (d) Fear response during the context test, expressed as percentage of time spent freezing. (e) Total number of GFP-immunoreactive cells. (f) Dorso-ventral distribution of GFP-immunoreactive cells across all sections containing dentate gyrus. ANOVA revealed a main effect of virus injected for total number of GFP cells: **** $p < 0.00001$. Plotted values are mean $\pm$ sem. ChR2-OFF: mice expressing rv-ChR2-eGFP with lights OFF during conditioning (n=8); ChR2-ON: mice expressing rv-ChR2-eGFP with lights ON during conditioning (n=9); CAG-OFF mice expressing rv-CAG-GFP with lights OFF during conditioning (n=10); CAG-ON: mice expressing rv-CAG-GFP with lights ON during conditioning (n=9); i.p.: intraperitoneal injection.

Figure S1

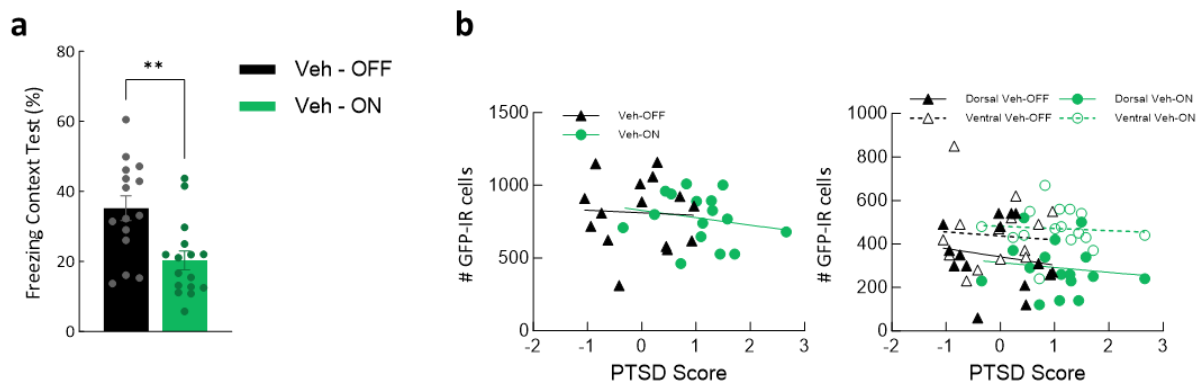


Figure S1 – Relative to Figure 1: Inhibiting adult-born neurons during conditioning leads to PTSD-like memory.

(a) Fear response during the context test, expressed as percentage of time spent freezing. (b) Neither the total (left) nor the dorsal or ventral (right) number of GFP-immunoreactive cells correlated with PTSD Scores for any group. Unpaired t-test and Pearson's correlation: ** $p < 0.01$. Plotted values are mean $\pm$ sem. Veh-OFF: vehicle-injected mice with lights OFF during conditioning ($n=15$); Veh-ON: vehicle-injected mice with lights ON during conditioning ($n=16$).

Figure S2

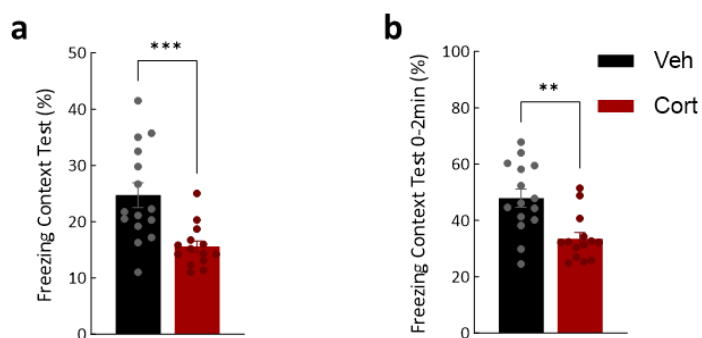


Figure S2 – Relative to Figure 2: PTSD-like memory can be induced by corticosterone injection post-conditioning.

(a) Fear response during the context test, expressed as percentage of time spent freezing. (b) Fear response during the first block of the context test, expressed as percentage of time spent freezing. Unpaired t-test: **p<0.01, ***p<0.001. Plotted values are mean $\pm$ sem. Veh: vehicle-injected mice (n=15); Cort: corticosterone-injected mice (n=14).

Figure S3

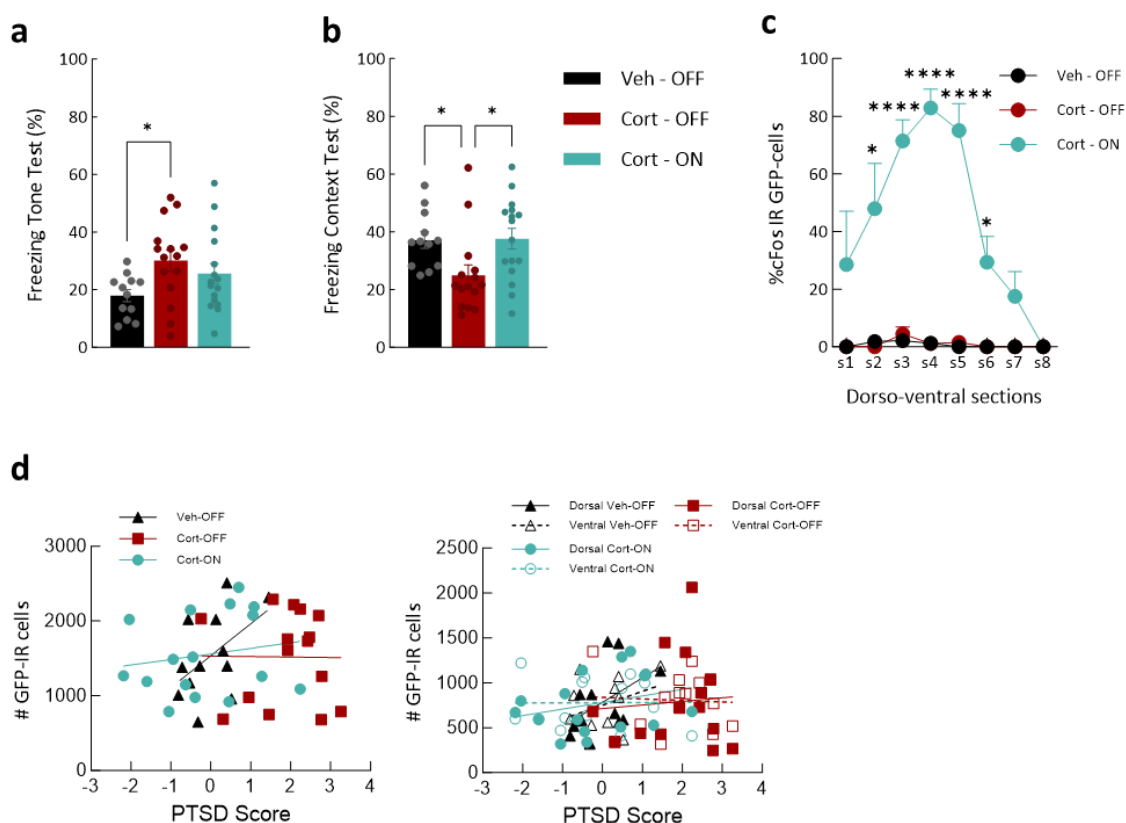


Figure S3 – Relative to Figure 3: Activating adult-born neurons during conditioning prevents PTSD-like memory under traumatic conditions.

(a) Fear response during the tone test, expressed as percentage of time spent freezing. (b) Fear response during the context test, expressed as percentage of time spent freezing. (c) Percentage of GFP cells coexpressing cFos across the dorso-ventral axis of the dentate gyrus. (d) Neither the total (left) nor the dorsal or ventral (right) number of GFP-immunoreactive cells correlated with PTSD Scores for any group. ANOVA and Pearson's correlation: * $p < 0.05$, **** $p < 0.0001$. Plotted values are mean $\pm$ sem. Veh-OFF: vehicle-injected mice with lights OFF during conditioning (n=12); Cort-OFF: corticosterone-injected mice with lights OFF during conditioning (n=15); Cort-ON: corticosterone-injected mice with lights ON during conditioning (n=16).

Supplementary Table 1: Statistical supplementary information

Figure	Sample size	Variable	Statistical test	Measured effect	F(Dfn, Dfd)	P value
figure 1b	Veh OFF=15	Freezing duration	2-way ANOVA with rm	Block x Group effect	F (2, 58) = 3,753	P=0,0293
	Veh ON=16			Block effect	F (1,881, 54,56) = 18,17	P<0,0001
				Group effect	F (1, 29) = 0,9647	P=0,3341
			Fisher's LSD	PRETONE Veh OFF vs. Veh ON		0,6225
			Fisher's LSD	TONE Veh OFF vs. Veh ON		0,0599
			Fisher's LSD	POSTTONE Veh OFF vs. Veh ON		0,4927
figure 1c	Veh OFF=15 Veh ON=16	Tone Ratio	Unpaired t-test	Group effect	t=2,056, df=29	0,0489
figure 1d	Veh OFF=15	Freezing duration	2-way ANOVA with rm	Block x Group effect	F (2, 58) = 10,54	P=0,0001
	Veh ON=16			Block effect	F (1,806, 52,39) = 70,96	P<0,0001
				Group effect	F (1, 29) = 11,40	P=0,0021
			Fisher's LSD	0-2m Veh OFF vs. Veh ON		0,0002
			Fisher's LSD	2-4m Veh OFF vs. Veh ON		0,0469
			Fisher's LSD	4-6m Veh OFF vs. Veh ON		0,0834
figure 1e	Veh OFF=15 Veh ON=16	Freezing duration	Unpaired t-test	Group effect	t=4,300, df=29	0,0002
figure 1f	Veh OFF=15	PTSD score	Unpaired t-test	Group effect	t=4,487, df=29	0,0001
	Veh ON=16					
figure 1h	Veh OFF=15 Veh ON=16	# GFP-IR cells total	Unpaired t-test	Group effect	t=0,5011, df=29	0,6201
figure 1i	Veh OFF=15	# GFP-IR cells distribution	2-way ANOVA with rm	Section x Group effect	F (7, 203) = 1,024	P=0,4151
	Veh ON=16			Section effect	F (3,930, 114,0) = 57,02	P<0,0001
				Group effect	F (1, 29) = 0,06276	P=0,8040
figure 1j	Veh OFF=15	# GFP-IR cells dorsal VS ventral	2-way ANOVA with rm	Localization x Group effect	F (1, 29) = 2,229	P=0,1462
	Veh ON=16			Localization effect	F (1, 29) = 23,57	P<0,0001
				Group effect	F (1, 29) = 0,06276	P=0,8040
figure 2b	Veh=15	Freezing duration	2-way ANOVA with rm	Block x Injection effect	F (2, 54) = 8,894	P=0,0005
	Cort=14			Block effect	F (1,686, 45,53) = 39,46	P<0,0001
				Injection effect	F (1, 27) = 0,06544	P=0,8000
			Fisher's LSD	PRETONE Cort vs. Veh		0,1783
			Fisher's LSD	TONE Cort vs. Veh		0,0122
			Fisher's LSD	POSTTONE Cort vs. Veh		0,5322
figure 2c	Veh=15 Cort=14	Tone Ratio	Unpaired t-test	Injection effect	t=5,053, df=27	<0,0001
figure 2d	Veh=15	Freezing duration	2-way ANOVA with rm	Block x Injection effect	F (2, 54) = 4,645	P=0,0138
	Cort=14			Block effect	F (1,971, 53,20) = 217,6	P<0,0001
				Injection effect	F (1, 27) = 13,66	P=0,0010
			Fisher's LSD	0-2m Cort vs. Veh		0,0011
			Fisher's LSD	2-4m Cort vs. Veh		0,0151
			Fisher's LSD	4-6m Cort vs. Veh		0,0203
figure 2e	Veh=15 Cort=14	PTSD score	Unpaired t-test	Injection effect	t=4,348, df=27	0,0002
figure 3b	Veh OFF=12	Freezing duration	2-way ANOVA with rm	Block x Group effect	F (4, 80) = 7,869	P<0,0001
	Cort OFF=15			Block effect	F (1,881, 75,24) = 37,86	P<0,0001
	Cort ON=16			Group effect	F (2, 40) = 3,130	P=0,0546
			Fisher's LSD	PRETONE Cort - ON vs. Cort - OFF		0,4448
			Fisher's LSD	PRETONE Cort - ON vs. Veh - OFF		0,2437
			Fisher's LSD	PRETONE Cort - OFF vs. Veh - OFF		0,7125
			Fisher's LSD	TONE Cort - ON vs. Cort - OFF		0,0058
			Fisher's LSD	TONE Cort - ON vs. Veh - OFF		0,1049
			Fisher's LSD	TONE Cort - OFF vs. Veh - OFF		0,0001
			Fisher's LSD	POSTTONE Cort - ON vs. Cort - OFF		0,9887
			Fisher's LSD	POSTTONE Cort - ON vs. Veh - OFF		0,0176
			Fisher's LSD	POSTTONE Cort - OFF vs. Veh - OFF		0,0417
figure 3c	Veh OFF=12	Tone ratio	1-way ANOVA	Group effect	F (2, 40) = 13,49	P<0,0001
	Cort OFF=15			Cort - ON vs. Cort - OFF		<0,0001
	Cort ON=16			Cort - ON vs. Veh - OFF		0,8604
				Cort - OFF vs. Veh - OFF		0,0001
figure 3d	Veh OFF=12	Freezing duration	2-way ANOVA with rm	Block x Group effect	F (4, 80) = 1,621	P=0,1769
	Cort OFF=15			Block effect	F (1,998, 79,91) = 92,84	P<0,0001
	Cort ON=16			Group effect	F (2, 40) = 4,429	P=0,0183
figure 3e	Veh OFF=12	Freezing duration	1-way ANOVA	Group effect	F (2, 40) = 5,565	P=0,0074
	Cort OFF=15			Cort - ON vs. Cort - OFF		0,0029
	Cort ON=16			Cort - ON vs. Veh - OFF		0,5932
				Cort - OFF vs. Veh - OFF		0,0203
figure 3f	Veh OFF=12	PTSD score	1-way ANOVA	Group effect	F (2, 40) = 18,73	P<0,0001
	Cort OFF=15			Cort - ON vs. Cort - OFF		<0,0001
	Cort ON=16			Cort - ON vs. Veh - OFF		0,6904
				Cort - OFF vs. Veh - OFF		<0,0001
figure 3g	Veh OFF=12 Cort OFF=15 Cort ON=16	# GFP-IR cells total	1-way ANOVA	Group effect	F (2, 40) = 0,009704	P=0,9903
figure 3h	Veh OFF=12	# GFP-IR cells distribution	2-way ANOVA with rm	Section x Group effect	F (14, 280) = 0,5006	P=0,9320
	Cort OFF=15			Section effect	F (3,778, 151,1) = 52,53	P<0,0001
	Cort ON=16			Group effect	F (2, 40) = 0,03499	P=0,9656
figure 3i	Veh OFF=12	# GFP-IR cells dorsal VS ventral	2-way ANOVA with rm	localization x Group effect	F (2, 40) = 0,07936	P=0,9239
	Cort OFF=15			localization effect	F (1, 40) = 0,002992	P=0,9566
	Cort ON=16			Group effect	F (2, 40) = 0,03499	P=0,9656

figure 4b	Veh CAG OFF=10	Freezing duration	3-way ANOVA with rm	Block effect	F (1,435, 50,22) = 16,96	P<0,0001
	Veh CAG ON=12			Virus effect	F (1, 35) = 0,06573	P=0,7992
	Veh ChR2 OFF=8			Light effect	F (1, 35) = 1,171	P=0,2866
	Veh ChR2 ON=9			Block x Virus effect	F (2, 70) = 0,1261	P=0,8817
				Block x Light effect	F (2, 70) = 0,4408	P=0,6453
				Virus x Light effect	F (1, 35) = 0,1616	P=0,6901
				Block x Virus x Light effect	F (2, 70) = 0,3946	P=0,6754
figure 4c	Veh CAG OFF=10	Tone Ratio	2-way ANOVA	Light x Virus effect	F (1, 35) = 0,3285	P=0,5702
	Veh CAG ON=12			Light effect	F (1, 35) = 0,9960	P=0,3251
	Veh ChR2 OFF=8			Virus effect	F (1, 35) = 0,2349	P=0,6309
	Veh ChR2 ON=9					
figure 4d	Veh CAG OFF=10	Freezing duration	3-way ANOVA with rm	Block effect	F (1,633, 57,16) = 69,00	P<0,0001
	Veh CAG ON=12			Virus effect	F (1, 35) = 0,005002	P=0,9440
	Veh ChR2 OFF=8			Light effect	F (1, 35) = 7,452e-006	P=0,9978
	Veh ChR2 ON=9			Block x Virus effect	F (2, 70) = 0,2208	P=0,8024
				Block x Light effect	F (2, 70) = 0,7437	P=0,4791
				Virus x Light effect	F (1, 35) = 0,09718	P=0,7571
				Block x Virus x Light effect	F (2, 70) = 1,438	P=0,2442
figure 4e	Veh CAG OFF=10	# GFP-IR cells total	2-way ANOVA	Light x Virus effect	F (1, 35) = 0,8307	P=0,3683
	Veh CAG ON=12			Light effect	F (1, 35) = 3,403	P=0,0735
	Veh ChR2 OFF=8			Virus effect	F (1, 35) = 34,90	P<0,0001
	Veh ChR2 ON=9					
figure 4f	Veh CAG OFF=10	# GFP-IR cells distribution	3-way ANOVA with rm	Section effect	F (3,911, 136,9) = 47,55	P<0,0001
	Veh CAG ON=12			Virus effect	F (1, 35) = 37,72	P<0,0001
	Veh ChR2 OFF=8			Light effect	F (1, 35) = 3,144	P=0,0849
	Veh ChR2 ON=9			Section x Virus effect	F (7, 245) = 4,123	P=0,0003
				Section x Light effect	F (7, 245) = 1,144	P=0,3363
				Virus x Light effect	F (1, 35) = 0,6555	P=0,4236
				Section x Virus x Light effect	F (7, 245) = 0,6367	P=0,7254
figure S1a	Veh OFF=15	Freezing duration	Unpaired t-test	Group effect	t=3,377, df=29	0,0021
	Veh ON=16					
figure S1b left	Veh OFF=15	#GFP-IR cells total / PTSD score	Pearson's correlation	No correlation		
	Veh ON=16			Veh OFF	r = -0,04961	0,8606
				Veh ON	r = -0,2028	0,4513
figure S1b right	Veh OFF=15	#GFP-IR cells loc / PTSD score	Pearson's correlation	No correlation		
	Veh ON=16			Veh OFF dorsal	r = -0,1717	0,5406
				Veh ON dorsal	r = -0,1306	0,6299
				Veh OFF ventral	r = -0,07798	0,7824
				Veh ON ventral	r = -0,07211	0,7907
figure S2a	Veh=15	Freezing duration	Unpaired t-test	Injection effect	t=3,696, df=27	0,001
	Cort=14					
figure S2b	Veh=15	Freezing duration	Unpaired t-test	Injection effect	t=3,656, df=27	0,0011
	Cort=14					
figure s3a	Veh OFF=12	Freezing duration	1-way ANOVA	Group effect	F (2, 40) = 3,130	P=0,0546
	Cort OFF=15		Fisher's LSD	Cort - ON vs. Cort - OFF		0,3226
	Cort ON=16		Fisher's LSD	Cort - ON vs. Veh - OFF		0,1208
			Fisher's LSD	Cort - OFF vs. Veh - OFF		0,0169
figure s3b	Veh OFF=12	Freezing duration	1-way ANOVA	Group effect	F (2, 40) = 4,428	P=0,0183
	Cort OFF=15		Fisher's LSD	Cort - ON vs. Cort - OFF		0,0103
	Cort ON=16		Fisher's LSD	Cort - ON vs. Veh - OFF		0,9242
			Fisher's LSD	Cort - OFF vs. Veh - OFF		0,021
figure s3c	Veh OFF=12	%GFP-cfos cells	2-way ANOVA with rm	Section x Group effect	F (1,693, 34,83) = 9,626	0,0008
	Cort OFF=15			Group effect	F (2, 23) = 130,3	<0,0001
	Cort ON=16			Section effect	F (14, 144) = 8,164	<0,0001
figure s3d left	Veh OFF=12	#GFP-IR cells total / PTSD score	Pearson's correlation	No correlation		
	Cort OFF=15			Cort ON	r = 0,1714	0,5256
	Cort ON=16			Cort OFF	r = -0,01021	0,9712
				Veh OFF	r = 0,4884	0,1072
figure s3d right	Veh OFF=12	#GFP-IR cells loc / PTSD score	Pearson's correlation	No correlation		
	Cort OFF=15			Cort ON dorsal	r = 0,2782	0,5256
	Cort ON=16			Cort OFF dorsal	r = 0,07644	0,9712
				Veh OFF dorsal	r = 0,4708	0,1072
				Cort ON ventral	r = 0,006655	
				Cort OFF ventral	r = -0,05306	
				Veh OFF ventral	r = 0,3421	

References

- Abrous, D.N., Koehl, M. and Le Moal, M. (2005) 'Adult neurogenesis: From precursors to network and physiology', *Physiological Reviews*, 85(2), pp. 523–569. Available at: <https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2003>.
- Abrous, D.N., Koehl, M. and Lemoine, M. (2021) 'A Baldwin interpretation of adult hippocampal neurogenesis: from functional relevance to physiopathology', *Molecular Psychiatry* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01172-4>.
- Al Abed, A.S. et al. (2020) 'Preventing and treating PTSD-like memory by trauma contextualization', *Nature Communications*, 11(1), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18002-w>.
- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- Atwoli, L. et al. (2015) 'Epidemiology of posttraumatic stress disorder: Prevalence, correlates and consequences', *Current Opinion in Psychiatry*, 28(4), pp. 307–311. Available at: <https://doi.org/10.1097/YCO.000000000000167>.
- Benjet, C. et al. (2016) 'The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium', *Psychological medicine*, 46(2), pp. 327–343. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0033291715001981>.
- Besnard, A. and Sahay, A. (2016) 'Adult Hippocampal Neurogenesis, Fear Generalization, and Stress', *Neuropsychopharmacology*, 41(1), pp. 24–44. Available at: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.167>.
- Besnard, A. and Sahay, A. (2021) 'Enhancing adult neurogenesis promotes contextual fear memory discrimination and activation of hippocampal-dorsolateral septal circuits', *Behavioural Brain Research*, 399. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112917>.
- Bremner, J.D. et al. (2003) 'MRI and PET Study of Deficits in Hippocampal Structure and Function in Women With Childhood Sexual Abuse and Posttraumatic Stress Disorder', *American Journal of Psychiatry*, 160(5), pp. 924–932. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.5.924>.
- Brewin, C.R. and Burgess, N. (2014) 'Contextualisation in the revised dual representation theory of PTSD: A response to Pearson and colleagues', *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 45(1), pp. 217–219. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2013.07.011>.
- Brewin, C.R., Dalgleish, T. and Joseph, S. (1996) 'A dual representation theory of posttraumatic stress disorder', *Psychological Review*, 103(4), pp. 670–686. Available at: <https://doi.org/10.1037/0033-295x.103.4.670>.
- Brewin, C.R. and Ehlers, A. (2020) 'Posttraumatic Stress Disorder', *Handbook of Human Memory: Foundations and Applications*, 6(August), p. 128.
- Brewin, C.R. and Holmes, E.A. (2003) 'Psychological theories of posttraumatic stress disorder', *Clinical Psychology Review*, 23(3), pp. 339–376. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(03\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(03)00033-3).
- Burghardt, N.S. et al. (2012) 'Adult-born hippocampal neurons promote cognitive flexibility in mice', *Hippocampus*, 22(9), pp. 1795–1808. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.22013>.
- Calandreau, L. et al. (2005) 'A different recruitment of the lateral and basolateral amygdala promotes contextual or elemental conditioned association in Pavlovian fear conditioning', *Learning & Memory*, 12(4), pp. 383–388. Available at: <https://doi.org/10.1101/lm.92305>.
- Clelland, C.D. et al. (2009) 'A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation', *Science*, 325(5937), pp. 210–213. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1173215>.
- Danielson, N.B.B. et al. (2016) 'Distinct Contribution of Adult-Born Hippocampal Granule Cells to Context Encoding', *Neuron*, 90(1), pp. 101–112. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.019>.
- Desmedt, A., Marighetto, A. and Piazza, P.V. (2015) 'Abnormal Fear Memory as a Model for Posttraumatic Stress Disorder', *Biological Psychiatry*, 78(5), pp. 290–297. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.017>.
- Drew, L.J. et al. (2016) 'Activation of local inhibitory circuits in the dentate gyrus by adult-born neurons', *Hippocampus*, 26(6), pp. 763–778. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.22557>.

- Drew, M.R., Denny, C.A. and Hen, R. (2010) 'Arrest of adult hippocampal neurogenesis in mice impairs single- but not multiple-trial contextual fear conditioning', *Behavioral Neuroscience*, 124(4), pp. 446–454. Available at: <https://doi.org/10.1037/a0020081>.
- Drew, M.R. and Huckleberry, K.A. (2017) 'Modulation of Aversive Memory by Adult Hippocampal Neurogenesis', *Neurotherapeutics*, 14(3), pp. 646–661. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0528-9>.
- Ducourneau, E.-G. et al. (2021) 'Brexiprazole blocks post-traumatic stress disorder-like memory while promoting normal fear memory', *Molecular Psychiatry*, 26(7), pp. 3018–3033. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0852-z>.
- Dupret, D. et al. (2008) 'Spatial Relational Memory Requires Hippocampal Adult Neurogenesis', *PLoS ONE*, 3(4), p. e1959. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001959>.
- Evans, A. et al. (2022) 'Neurogenesis mediated plasticity is associated with reduced neuronal activity in CA1 during context fear memory retrieval', *Scientific Reports*, 12(1), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10947-w>.
- Gu, Y. et al. (2012) 'Optical controlling reveals time-dependent roles for adult-born dentate granule cells', *Nature Neuroscience*, 15(12), pp. 1700–1706. Available at: <https://doi.org/10.1038/nn.3260>.
- Hayes, J.P. et al. (2017) 'Automated measurement of hippocampal subfields in PTSD: Evidence for smaller dentate gyrus volume', *Journal of Psychiatric Research*, 95, pp. 247–252. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.09.007>.
- Hernández-Rabaza, V. et al. (2009) 'Inhibition of adult hippocampal neurogenesis disrupts contextual learning but spares spatial working memory, long-term conditional rule retention and spatial reversal', *Neuroscience*, 159(1), pp. 59–68. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.11.054>.
- Huckleberry, K.A. et al. (2018) 'Dorsal and ventral hippocampal adult-born neurons contribute to context fear memory', *Neuropsychopharmacology*, 43(12), pp. 2487–2496. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0109-6>.
- Johnston, S.T. et al. (2016) 'Paradox of pattern separation and adult neurogenesis: A dual role for new neurons balancing memory resolution and robustness', *Neurobiology of Learning and Memory*, 129, pp. 60–68. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.10.013>.
- Kaouane, N. et al. (2012) 'Glucocorticoids can induce PTSD-like memory impairments in mice', *Science*, 335(6075), pp. 1510–1513. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1207615>.
- Kaouane, N. et al. (2020) 'False Opposing Fear Memories Are Produced as a Function of the Hippocampal Sector Where Glucocorticoid Receptors Are Activated', *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14(August), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00144>.
- Kheirbek, M.A. et al. (2012) 'Neurogenesis and generalization: A new approach to stratify and treat anxiety disorders', *Nature Neuroscience*, 15(12), pp. 1613–1620. Available at: <https://doi.org/10.1038/nn.3262>.
- Kilpatrick, D.G. et al. (2013) 'National Estimates of Exposure to Traumatic Events and PTSD Prevalence Using DSM-IV and DSM-5 Criteria', *Journal of Traumatic Stress*, 26(5), pp. 537–547. Available at: <https://doi.org/10.1002/jts.21848>.
- van der Kolk, B.A. and Fisler, R. (1995) 'Dissociation and the fragmentary nature of traumatic memories: Overview and exploratory study', *Journal of Traumatic Stress*, 8(4), pp. 505–525. Available at: <https://doi.org/10.1002/jts.2490080402>.
- Lemaire, V. et al. (2012) 'Long-lasting plasticity of hippocampal adult-born neurons', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(9), pp. 3101–3108. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4731-11.2012>.
- Lesuis, S.L. et al. (2021) 'Glucocorticoids Promote Fear Generalization by Increasing the Size of a Dentate Gyrus Engram Cell Population', *Biological Psychiatry*, pp. 494–504. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.04.010>.
- Li, Y.D. et al. (2022) 'Hypothalamic modulation of adult hippocampal neurogenesis in mice confers activity-dependent regulation of memory and anxiety-like behavior', *Nature Neuroscience*, 25(5), pp. 630–645. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01065-x>.
- Lods, M. et al. (2022) 'Chemogenetic stimulation of adult neurogenesis, and not neonatal neurogenesis, is sufficient to improve long-term memory accuracy', *Progress in Neurobiology*, 219, p. 102364. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2022.102364>.

- Lucassen, P.J. et al. (2015) 'Regulation of Adult Neurogenesis and Plasticity by (Early) Stress, Glucocorticoids, and Inflammation', *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(9), p. a021303. Available at: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021303>.
- Luna, V.M. et al. (2019) 'Adult-born hippocampal neurons bidirectionally modulate entorhinal inputs into the dentate gyrus', *Science*, 364(6440), pp. 578–583. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.aat8789>.
- Meyer, T. et al. (2017) 'Visuospatial context learning and configuration learning is associated with analogue traumatic intrusions', *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 54, pp. 120–127. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2016.07.010>.
- Okuno, H. (2011) 'Regulation and function of immediate-early genes in the brain: Beyond neuronal activity markers', *Neuroscience Research*, 69(3), pp. 175–186. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neures.2010.12.007>.
- Ory, D.S., Neugeboren, B.A. and Mulligan, R.C. (1996) 'A stable human-derived packaging cell line for production of high titer retrovirus/vesicular stomatitis virus G pseudotypes', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(21), pp. 11400–11406. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.93.21.11400>.
- Revest, J.M. et al. (2009) 'Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors', *Molecular Psychiatry*, 14(10), pp. 959–967. Available at: <https://doi.org/10.1038/mp.2009.15>.
- Rubin, D.C., Feldman, M.E. and Beckham, J.C. (2004) 'Reliving, emotions, and fragmentation in the autobiographical memories of veterans diagnosed with PTSD', *Applied Cognitive Psychology*, 18(1), pp. 17–35. Available at: <https://doi.org/10.1002/ACP.950>.
- Santarelli, L. et al. (2003) 'Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants', *Science (New York, N.Y.)*, 301(5634), pp. 805–809. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1083328>.
- Saxe, M.D. et al. (2006) 'Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(46), pp. 17501–17506. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.0607207103>.
- Schoenfeld, T. and Gould, E. (2012) 'Stress, Stress Hormones, and Adult Neurogenesis', *Experimental neurology*, 233(1), pp. 12–21. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.01.008>.
- Shin, L.M. and Liberzon, I. (2010) 'The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders', *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), pp. 169–191. Available at: <https://doi.org/10.1038/npp.2009.83>.
- Sierk, A. et al. (2019) 'Allocentric spatial memory performance predicts intrusive memory severity in posttraumatic stress disorder', *Neurobiology of Learning and Memory*, 166. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107093>.
- Tronel, S. et al. (2012) 'Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination', *Hippocampus*, 22(2), pp. 292–298. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.20895>.
- Tuncdemir, S.N., Lacefield, C.O. and Hen, R. (2019) 'Contributions of adult neurogenesis to dentate gyrus network activity and computations', *Behavioural brain research*, 374, p. 112112. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112112>.
- Wang, Z. et al. (2010) 'Magnetic resonance imaging of hippocampal subfields in posttraumatic stress disorder', *Archives of General Psychiatry*, 67(3), pp. 296–303. Available at: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.205>.
- Wojtowicz, J.M., Askew, M.L. and Winocur, G. (2008) 'The effects of running and of inhibiting adult neurogenesis on learning and memory in rats', *The European Journal of Neuroscience*, 27(6), pp. 1494–1502. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06128.x>.
- Wu, M.V. and Hen, R. (2014) 'Functional Dissociation of Adult-Born Neurons Along the Dorsoventral Axis of the Dentate Gyrus', *Hippocampus*, 24(7), pp. 751–761. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.22265>.
- Zhuo, J.-M. et al. (2016) 'Young adult born neurons enhance hippocampal dependent performance via influences on bilateral networks', *eLife*, 5, p. e22429. Available at: <https://doi.org/10.7554/eLife.22429>.

II. Le Stress Prénatal Programme Les Capacités De Séparation De Pattern Chez La Souris

Résumé Général

Points clés :

- Le stress prénatal entraîne à l'âge adulte une altération de la capacité à reconnaître la distance séparant deux objets, indiquant un déficit de discrimination métrique.
- Il est également associé à une incapacité à reconnaître les spécificités d'un contexte associé à une expérience aversive, indiquant un déficit de discrimination contextuelle.
- Ces déficits comportementaux sont compatibles avec une altération du processus de séparation de pattern chez les animaux stressés prénatalement.

BioRxiv : doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.10.475616>

Article 2

Prenatal stress programs behavioral “pattern separation” in adult mice

Rajendran S^{*1}, Kaci ML^{*1}, Ladeveze E¹, Abrous DN¹ and Koehl M¹✉

* co-authorship

✉ To whom correspondence should be addressed

Full address: Muriel Koehl, PhD

Neurocentre Magendie, INSERM U1215

146 rue Leo Saignat

33077 Bordeaux cedex

France

Affiliations:

¹ Univ. Bordeaux, INSERM, Neurocentre Magendie, U1215, Neurogenesis and Pathophysiology group, F-3300 Bordeaux, France

Running title: Prenatal stress alters pattern separation

Abstract

Stress is an unavoidable condition in human life. Stressful events experienced during development, including *in utero*, have been suggested as one major pathophysiological mechanism for developing vulnerability towards neuropsychiatric and neurodevelopmental disorders in adulthood. One cardinal feature of such disorders is impaired cognitive ability, which may in part rely on abnormal structure and function of the hippocampus. In the hippocampus, the dentate gyrus is a site of continuous neurogenesis, a process that has been recently implicated in spatial pattern separation, a cognitive phenomenon that serves to reduce the degree of overlap in the incoming information to facilitate its storage with minimal interference. We previously reported that adult neurogenesis is altered by prenatal stress allowing us to hypothesize that prenatal stress may possibly lead to impairment in pattern separation. To test this hypothesis, both control (C) and prenatally stressed (PS) adult mice were tested for metric and contextual discrimination abilities. We report for the first time that prenatal stress impairs pattern separation process, a deficit that may underlie their cognitive alterations and that may result in defective behaviors reminiscent of psychiatric illness such as post-traumatic stress disorder.

Key words: mice, prenatal stress, pattern separation, metric, context discrimination, contextual fear conditioning

Introduction

Early life adversity experienced as early as during the in utero development has repeatedly been associated with a negative impact on offspring's health and development (Glover, 2011; Van den Bergh et al., 2017; Glover et al., 2018) and identified as a risk factor for a wide range of psychiatric disorders such as depression, anxiety, post-traumatic stress disorder (PTSD) and stress-related or impulse control disorders (Lupien et al., 2009; Glover et al., 2018). These abnormalities arise from numerous alterations in brain structures that preferentially target stress/anxiety structures, among which the hippocampus. Indeed, the hippocampus is a key target of the stress response; it expresses high levels of corticosteroid receptors in early development (Meaney et al., 1985) and is thus predicted to be especially vulnerable to the effects of developmental stress. In support of this, meta-analyses report significant associations between childhood adversity, reduced hippocampal volume and impaired hippocampal function (Calem et al., 2017).

Although informative, studies in humans do not allow extensive investigation into the underlying mechanisms of the impact of prenatal stress, and animal models have been developed. It was thus reported in rodents that prenatal stress, which leads to increased anxiety, anhedonia and severe cognitive dysfunctions (Weinstock, 2008), can produce significant alterations in the adult hippocampus. In particular, we and others have reported in rodent and non-human primate models that PS adversely affects cell proliferation and neurogenesis in the adult brain (Lemaire et al., 2000; Coe et al., 2003; Mandyam et al., 2008; Zuena et al., 2008; Lucassen et al., 2009; Belnoue et al., 2013; Ortega-Martinez, 2015). Because adult-born dentate granule neurons are essential for dentate gyrus information processing and are implicated in emotional regulation and mental disorders (Kheirbek et al., 2012a; Yun et al., 2016), prenatal stress-induced impairments in adult hippocampal neurogenesis and dentate gyrus function are considered critical pathophysiological factors that negatively affect behavior and leave individuals vulnerable to developing psychiatric illnesses.

Adult neurogenesis is believed to play a crucial role in a number of hippocampal-dependent cognitive processes, including spatial learning and behavioral pattern separation (Clelland et al., 2009; Creer et al., 2010; Sahay et al., 2011a; Kheirbek et al., 2012a; Nakashiba et al., 2012; Tronel et al., 2012). Pattern separation is a process that is commonly defined as the ability to form separate representations from highly similar, yet slightly different, events or stimuli. It refers to the computational process that, after the integration of all sensory inputs (visual, olfactory, vestibular, auditory somatosensory), separates similar events from each other via an orthogonalization of sensory input information (Rolls and Kesner, 2006; Kesner, 2007). This orthogonalization plays a key role in the match–mismatch process – more orthogonalized representation of the changed environment is likely to facilitate detection of mismatch-, which should help the brain separate individual events

that are part of incoming memories (McAvoy et al., 2015). This process is also believed to facilitate recall, by preserving the uniqueness of a memory representation.

Alterations in spatial and contextual memory abilities (Lemaire et al., 2000; Lee et al., 2011) together with the altered adult neurogenesis observed after prenatal stress thus led us to hypothesize that prenatal stress may alter pattern separation abilities. To address this hypothesis, control and prenatally-stressed adult male mice were challenged in 2 behavioral tasks allowing to assess these abilities: a metric processing task that analyzes the ability to discriminate metric relationships between objects (Goodrich-Hunsaker et al., 2008; Chen et al., 2012) and a contextual fear discrimination task that tests mice abilities to discriminate two similar contexts (Tronel et al., 2012). We report that prenatally-stressed mice are impaired in both tasks, indicating that prenatal stress certainly leads to a general alteration of pattern separation independently of the tested modality.

Materials and methods

Animals

Eight weeks old female CD1 mice (Charles River, France) were collectively housed under a 12h light/12h dark cycle (lights on from 8 am to 8 pm) in a temperature- ($22\pm 3^{\circ}\text{C}$) and humidity-controlled facility. Animals had ad libitum access to food and water. After 10 days of habituation to the housing conditions, females were mated with CD1 males (Charles River, France) following a 3 females/1 male breeding design. Pregnancy was determined by the presence of a vaginal plug checked once a day at the beginning of the light phase. Each female was removed from the breeding couple and individually housed upon plug detection (gestational day GD 0). All procedures and experimental protocols were approved by the Animal Care Committee of Bordeaux (CEE50) and were conducted in accordance with the European community's council directive of 24 November 1986 (86/609/ECC) that was in effect at the time of the experiments. All efforts were made to minimize animal suffering, and reduce the number of animals used.

Gestational stress

Gestational stress was carried out from day 8.5 of gestation until parturition (~GD18-GD19). Females were restrained in plastic transparent cylinders (in 50 mL centrifuge tubes 3 cm diameter, 11 cm long from GD8.5 until GD15; in vials 5.3 cm diameter, 10.5 cm long from GD15 on) for 45 min three times per day under bright light during the light cycle (9am, 1pm, 5pm). Control mothers were left undisturbed throughout gestation. After delivery, dams and pups were left undisturbed, except for cage change, until weaning (21st day post-partum). At weaning, only males originating from litters containing between 9 and 15 pups (mean pups per litter=12) with a nearly equal distribution between males and females were kept and group housed with cagemates originating from different mothers. Two groups were thus constituted: a Prenatally-Stressed group (PS) and a Control group (C).

Behavioral assessment

Two different batches of mice were used. The first one was tested in a metric pattern separation test at 4 months of age; the second one was tested in a contextual discrimination task at 5 months of age. In each case, mice were individually housed at least 2 weeks before testing, and in order to avoid "litter effect", a maximum of 2 mice from the same litter was included into each batch. All the studies were performed during the first half of the light period.

Metric separation

Behavioral pattern separation was measured in a variation of the metric processing task (Goodrich-Hunsaker et al., 2008) in which the ability of mice to discriminate the metric relationship between two objects under challenging conditions is tested (Chen et al., 2012). The test took place in an open-field (L=100 cm; W=50 cm;

walls H = 30 cm) containing two distinct objects (10-15 cm high, 5-8 cm wide). Objects composing each pair were selected so as to induce similar exploration times in preliminary studies. In the sample trial, mice were placed in the center of the open-field that contained the two objects placed 20 cm apart, and they were allowed 20 min of free exploration of the objects (Figure 1A). During a 5 min inter-trial interval they were returned to their homecage and the objects were repositioned at 55 cm (low separation load, easy condition), 45 cm (medium separation load), or 35 cm (high separation load, difficult condition) apart. After the intertrial interval, mice were returned to the open field for a 5 min test trial, during which they were able to reinvestigate the objects in their new arrangement. The time that each mouse spent exploring the two objects was recorded during both the sample and test trials. An investigation ratio was calculated as: (exploration during the 5 min test trial) / (exploration during the 5 min test trial + exploration during the last 5 min of the sample trial). Each mouse was tested on each of the object separations, in a counter-balanced design, during different sessions over the course of three consecutive days.

Contextual discrimination

The ability to differentiate two similar environments or contexts based on previously acquired memory for one of the contexts using contextual discrimination fear conditioning tests has been extensively used as a proxy for contextual pattern separation (McHugh et al., 2007; Sahay et al., 2011a; Kheirbek et al., 2012b; Nakashiba et al., 2012; Tronel et al., 2012). Overall, in our paradigm adapted from previous studies (Lee et al., 2011; Kheirbek et al., 2012b; Tronel et al., 2012), mice were exposed to contextual fear conditioning in a specific context (A) and we tested their ability to discriminate this context from a very similar one that shared multiples features (context B) or from a dissimilar one (context C) (Figure 2A). In context A, the test room was lit with a neon light (600 lux) and the conditioning chamber (30 x 24 x 22 cm) was lit with an overhead white light; its walls were made of clear Plexiglas; the floor of the chamber consisted of 42 stainless steel rods, separated by 3 mm, which were wired to a shock generator and scrambler (Imetronic, Pessac, France). The chamber was thoroughly cleaned with a 1% acetic acid solution between each mouse. For context B (similar context), the test room was still lit with the neon light (600 lux), the chamber (30 x 24 x 22 cm) was not lit, and the two sidewalls were covered with black panels cued with black and white patterns; the front and rear walls as well as the floor remained the same as in context A and a 1% acetic acid solution was also used to clean the chamber between each mouse. For context C (dissimilar context), the test room was lit with a fluorescent light (40 lux), the chamber (30 x 24 x 22 cm) was not lit, the side walls were made of dark grey Plexiglas, and the grid floor was covered with a plastic laminated sheet. A 5% NaOH solution was used to clean the chamber between each mouse.

On day 1 mice were pre-exposed to context A for 10 min, and their baseline freezing behavior measured over the entire session. On day 2, they were allowed to freely explore context A again for 5 min upon which five foot

shocks (1 mA, 1 s) were delivered at 90 s intervals. Freezing behavior was measured in the 90 s intervals after every consecutive foot shock. On day 3, the conditioned mice were tested in the same context for 5 min without any foot shock and their freezing behavior recorded. The next day, animals were assessed for their discrimination abilities. Mice were placed in context A and were delivered a single foot shock (1 mA, 1 s) after a 3 min exploration period. Fifteen seconds later, they were returned to their home cage for a 2 hours rest period upon which half the mice of each experimental group (C vs PS) were exposed to context B for 3 min and the other half to context C. Freezing behavior in both context A and context B/C was recorded for the first 3 min. of exposure. Freezing levels are expressed as % of the time period or as Discrimination ratios calculated as follows: $\text{Ratio} = (\text{freezing percentage in chamber A}) / (\text{freezing percentage in chamber A} + \text{B or C})$ in which values higher than 0.5 indicate that mice are able to discriminate the 2 contexts.

Statistical analyses

All statistical analyses were performed with Statistica 12.0 software (Statsoft). A two-way repeated-measures Anova with group (C v sPS) and separation load (low, medium, high) was performed on data collected during the metric separation task. A combination of Student t-tests with group as main factor, of two-way repeated measures Anova with (group x shock) or (group x context) as main factors were used for comparing freezing levels in C and PS mice. LSD post-hoc analysis was performed when appropriate. All data are presented as mean $\pm$ SEM.

Results

Metric separation is altered in PS mice

Behavioral pattern separation was first measured with a variation of a metric spatial-processing task (Goodrich-Hunsaker et al., 2008) in which animals are exposed to changes in the metric relationships between 2 objects. Three conditions with different levels of difficulty were tested (**Figure 1A**): an easy condition where objects relocation (55 cm) is very different from their initial position (20 cm) (pattern separation load is low), a medium condition, and a difficult one where the change in objects metric configuration (35 cm) is subtle compared to the initial position (20 cm) (pattern separation load is high). All mice displayed habituation to the objects during the sample phase of the trial as demonstrated by a decrease in investigation duration during the 20 min interval (data not shown). Analysis of the investigation ratio indicated that mice from both groups showed a decreased performance when task difficulty was increased from low to high pattern separation load (**Figure 1B**; load effect $F_{2,56}=5.924$, $p=0.004$). Although this decrease was similar for both group (group x load interaction $F_{2,56}=0.098$, $p=0.9$), PS mice showed an overall lower ability to detect changes in objects' positions compared to C mice ($F_{1,28}=4.639$, $p=0.03$), thereby indicating a deficit in metric separation abilities.

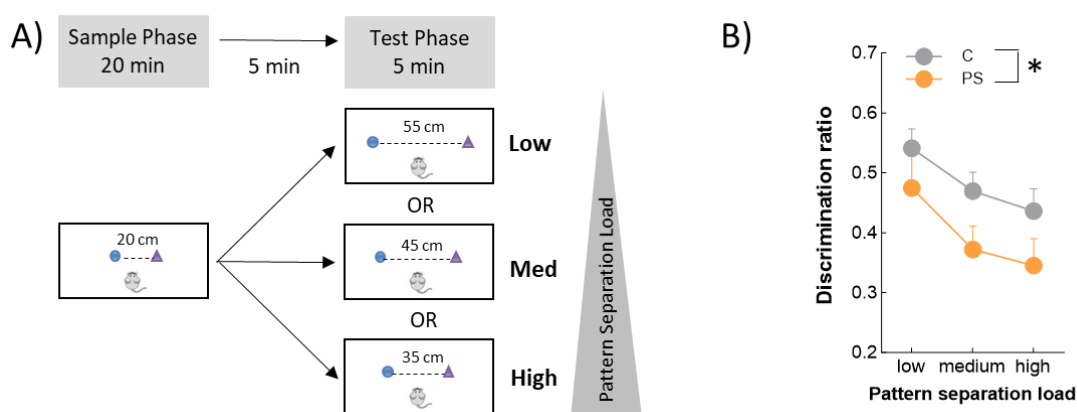


Figure 1: Prenatal stress alters mice abilities to perform metric separation. A) Experimental design of the task. All mice were tested in the three objects arrangements according to a counter-balanced design over 3 consecutive days. B) Investigation ratio calculated as time investigating the 2 objects during the test phase / (time investigating the 2 objects during the test phase + during the last 5 min). Control group (C, $n=15$); Prenatally-stressed group (PS, $n=15$); * $p<0.05$.

Contextual discrimination is altered in PS mice

To test contextual discrimination, mice of C and PS groups were divided into two subgroups (Figure 2A): a similar context one (tested in similar contexts A and B; **Figures 2B to 2F**) allowing to measure behavioral pattern separation abilities and a different context one (tested in contexts A and C; **Figures 2G to 2K**) allowing to control for coarse discrimination abilities. On the first day, during context A pre-exposure, both C and PS mice freely

explored the fear arena without any significant difference in their baseline freezing levels, which remained very low (similar contexts group: **Figure 2B**, $t_{20}=0.730$, $p=0.47$; different context group: **Figure 2G**, $t_{10}=0.948$, $p=0.36$).

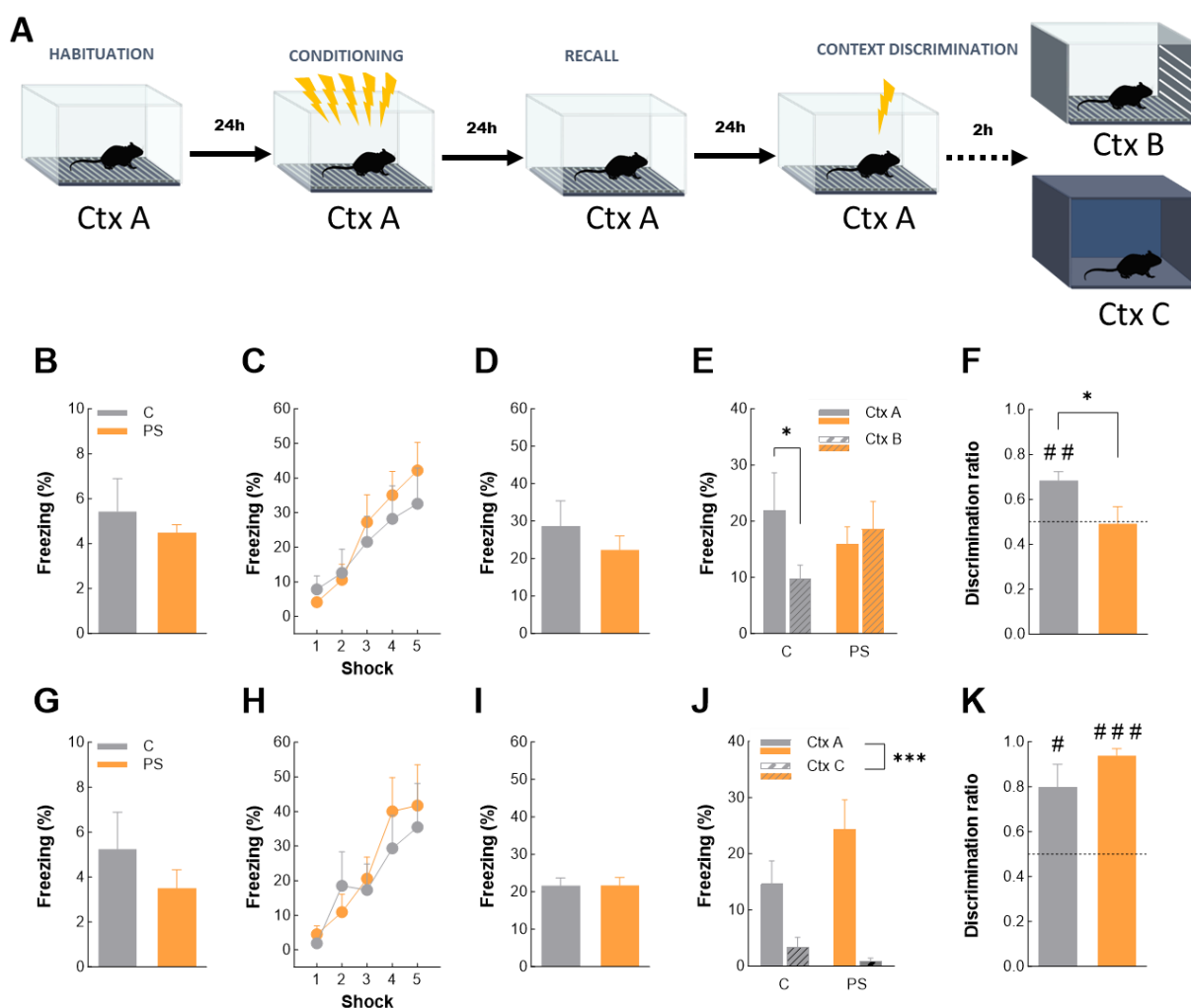


Figure 2: Prenatal stress alters mice abilities to discriminate similar contexts. **A)** Experimental design of the task. **B) to F)** freezing responses of mice exposed to the similar contexts A and B; **G) to K)** freezing responses of mice exposed to the different contexts A and C. **B) G)** baseline freezing levels of C and PS mice during pre-exposure to a neutral A context. **C) H)** freezing response to the conditioning footshocks. **D) I)** freezing behavior recorded upon re-exposure of mice to the conditioning context A. **E) J)** freezing levels of C and PS mice exposed to the conditioning context A (ctx A) and to a similar context B (ctx B). **J)** freezing levels of C and PS mice exposed to the conditioning context A (ctx A) and to a different context C (ctx C). **F)** Comparison of discrimination ratios calculated as freezing in ctxA / freezing in ctx A + ctx B between C and PS mice. **K)** Comparison of discrimination ratios calculated as freezing in ctxA / freezing in ctx A + ctx C between C and PS mice. Similar contexts groups (C n=9; PS n=13); Different contexts groups (C n=6; PS n=6); * different from control at $p < 0.05$; # different from 0.5 at $p < 0.05$.

When their contextual fear memory was tested in the conditioning context A twenty-four hours later, both C and PS mice showed an increase freezing response compared to baseline but they did not significantly differ from each other suggesting that PS does not affect formation of fear memory related to contextual information (similar context group: **Figure 2D**, $t_{20}=0.90$, $p=0.37$; different context group: **Figure 2I**, $t_{10}=-0.01$, $p=0.99$).

Subsequently on the next day, mice from the similar context subgroups were tested in a new context B which was highly similar to A. As shown in **Figure 2E**, only C mice exhibited a significant discrimination across the two contexts with a higher freezing in A than in B, whereas PS mice were generalizing the two contexts (group effect: $F_{1,20}=0.05$, $p=0.81$; context effect: $F_{1,20}=2.52$, $p=0.12$; group x context interaction: $F_{1,20}=6.16$, $p<0.01$; LSD post hoc test: freezing in A $\neq$ B in control mice ($p=0.015$) and not in PS mice ($p=0.49$)). As a consequence, C and PS mice differed in their discrimination ratio (**Figure 2F**, $t_{20}=1.95$, $p=0.05$), which was different from 0.5 (the 0.5 value reflects the absence of discrimination) in C mice only ($t_8=4.62$, $p=0.001$ for C, $t_{13}=-0.12$, $p=0.90$ for PS). To determine whether the deficit in PS mice was specific to the discrimination of closely related contexts or extended to that of different contexts, which does not require pattern separation, discrimination between different contexts A and C was also tested. Whatever their life history, mice showed no deficit in distinguishing A from C (**Figure 2J**; group effect: $F_{1,10}=0.94$, $p=0.35$; context effect: $F_{1,10}=28.85$, $p<0.001$; group X context interaction: $F_{1,10}=3.54$, $p=0.08$). Consequently, discrimination ratios did not differ between C and PS mice (**Figure 2K**, $t_{10}=-1.31$, $p=0.21$), and were different from 0.5 for both groups ($t_6=2.92$, $p=0.03$ for C, $t_6=14.12$, $p<0.001$ for PS).

Discussion

The present study demonstrates that prenatal stress has a profound negative impact on pattern separation abilities tested in adult male CD1 mice in two tasks requiring different modalities.

Indeed, in our metric separation test that require animals to process metric spatial information in order to detect changes in the arrangements of objects (Goodrich-Hunsaker et al., 2008; Chen et al., 2012), PS mice were impaired compared to control mice at all discrimination distances tested, whether the pattern separation load was high (task is more difficult) or low (task is easier). As expected, performances of both control and PS mice decreased with increased complexity.

We confirmed this deficit in a contextual discrimination task based on fear conditioning in which the capacity of mice to recognize two similar contexts is tested. Results from this study indicate that whereas control mice are capable of dissociating the context in which they have received foot-shocks from a very similar one, showing less freezing in the latest, PS mice showed the same level of response in the 2 contexts, indicating their incapacity to detect the subtle changes that differentiate the conditioning context from a similar one. On the opposite, both C and PS mice showed good performances at dissociating the conditioning context from a quite different one, indicating that the deficit observed in PS mice is restricted to similarity detection. This study also revealed that PS mice were not impaired in contextual fear memory, which is in accordance with previous studies performed in prenatally-stressed rats (Markham et al., 2010; Wilson et al., 2013). There is however a strong discrepancy in studies analyzing fear conditioning after prenatal stress, as some studies also reported specific impairments in contextual fear memory in rats and mice (Griffin et al., 2003; Lee et al., 2011; Chavez et al., 2021). It is likely that species/strain differences, variations in prenatal stress protocols and contextual fear memory-testing paradigms, can partly explain these discrepancies.

Behavioral pattern separation has been consistently shown to rely on adult hippocampal neurogenesis, whether it was tested through spatial discrimination abilities using a delayed-non-matching-to-place task in an eight-arm radial maze or a touchscreen-based task (Clelland et al., 2009; Creer et al., 2010; Nakashiba et al., 2012), or through contextual discrimination abilities using a fear-conditioning based task (Sahay et al., 2011a; Nakashiba et al., 2012; Tronel et al., 2012). As we and others have previously reported, prenatal stress is associated with a sharp decrease in cell proliferation over the course of life, leading to deficits in adult neurogenesis (Lemaire et al., 2000; Mandyam et al., 2008; Zuena et al., 2008; Lucassen et al., 2009; Belnoue et al., 2013; Ortega-Martinez, 2015). It is thus very likely that alteration in adult neurogenesis represents a core mechanism of PS-induced deficits in pattern separation. Interestingly, pre-pubertal stress, which decreases adult neurogenesis as well, was also found to disrupt spatial discrimination tested in an object location recognition paradigm slightly different from ours (Brydges et al., 2018). Taken together with our results, this observation reinforces the hypothesis that altered hippocampal neurogenesis may be at the core of early life stress-induced disruptions in

pattern separation. As to the best of our knowledge this study is the only one with ours testing the impact of early life stress on behavioral pattern separation, this hypothesis awaits further consideration.

Although studies on pattern separation after early life adversity are sparse, prenatal stress has been shown to impair several other hippocampus-dependent functions such as spatial learning and memory or object location memory (Lemaire et al., 2000; Ishiwata et al., 2005; Lee et al., 2011; Schulz et al., 2011), all abnormalities that could actually stem from the deficits in pattern separation that we observed. Indeed, learning and recalling spatial knowledge was shown to depend upon proper topological and metric spatial information processing, the latest relying on pattern separation (Goodrich-Hunsaker et al., 2008). Furthermore, the ability to disentangle incoming information by separating events based on their spatiotemporal similarities, as is performed in behavioral pattern separation, was proposed to serve as decreasing interference (Marr, 1971; McClelland et al., 1995; Rolls, 1996), and alteration in the sensitivity to memory interference could explain the deficits in spatial relational memory that are observed after prenatal stress in the water maze procedure (Lemaire et al., 2000). In this task, animals released from different starting points need to acquire different spatial representations of the environment in order to locate the hidden platform. Memory impairment could thus result from an increase in interference between these different representations that are juxtaposed.

In addition to explain some learning and memory dysfunctions, the altered pattern separation observed in prenatally-stressed mice bears significant relevance for psychiatric illness. Indeed, in utero stress in humans has been suggested to be a major risk factor for developing post-traumatic stress disorder (PTSD) in adulthood (Heim et al., 1997; Schwabe et al., 2012); one prominent feature of PTSD patients is their specific and paradoxical memory alteration in which co-exist recurrent emotional hypermnesia for salient trauma-related cues, and amnesia for the surrounding traumatic context (Brewin et al., 1996), ultimately impairing their ability to differentiate the correct predictors of threat from the false predictors in order to restrict their fear response only to the correct place and cues. As a result, these patients show excessive generalization of fear to “innocuous” environments that share some aspects of the previously confronted aversive event, provoking them to initiate inappropriate fear responses (Sahay et al., 2011b). This feature of PTSD is highly reminiscent of the behavioral profile exhibited by prenatally-stressed mice and suggests a core involvement of pattern separation deficits, and by extension of adult hippocampal neurogenesis deficits. Although such hypothesis is currently not possible to test in humans due to the lack of appropriate tools, we hope that further analysis of these processes and links in our mice model may shed light on some of the pathophysiological mechanisms involved in the development of PTSD.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Mr C. Dupuy for providing excellent animal care. This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS to MK), the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM to DNA), and by the French Ministry of Education and Research (to MLK).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

References

- Belnoue L, Grosjean N, Ladeveze E, Abrous DN, Koehl M (2013) Prenatal stress inhibits hippocampal neurogenesis but spares olfactory bulb neurogenesis. *PLoSOne* 8:e72972.
- Brewin CR, Dalgleish T, Joseph S (1996) A dual representation theory of posttraumatic stress disorder. *Psychol Rev* 103:670–686.
- Brydges NM, Moon A, Rule L, Watkin H, Thomas KL, Hall J (2018) Sex specific effects of pre-pubertal stress on hippocampal neurogenesis and behaviour. *Transl Psychiatry* 8:271.
- Calem M, Bromis K, McGuire P, Morgan C, Kempton MJ (2017) Meta-analysis of associations between childhood adversity and hippocampus and amygdala volume in non-clinical and general population samples. *Neuroimage Clin* 14:471–479.
- Chavez MC, Ragusa M, Brooks K, Drake-Frazier C, Ramos I, Zajkowski M, Schulz KM (2021) Developmental stress has sex-specific effects on contextual and cued fear conditioning in adulthood. *Physiol Behav* 231:113314.
- Chen Q, Kogan JH, Gross AK, Zhou Y, Walton NM, Shin R, Heusner CL, Miyake S, Tajinda K, Tamura K, Matsumoto M (2012) SREB2/GPR85, a schizophrenia risk factor, negatively regulates hippocampal adult neurogenesis and neurogenesis-dependent learning and memory. *Eur J Neurosci* 36:2597–2608.
- Clelland CD, Choi M, Romberg C, Clemenson GDJ, Fragniere A, Tyers P, Jessberger S, Saksida LM, Barker RA, Gage FH, Bussey TJ (2009) A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science* 325:210–213.
- Coe CL, Kramer M, Czeh B, Gould E, Reeves AJ, Kirschbaum C, Fuchs E (2003) Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile rhesus monkeys. *Biol Psychiatry* 54:1025–1034.
- Creer DJ, Romberg C, Saksida LM, Van PH, Bussey TJ (2010) Running enhances spatial pattern separation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:2367–2372.
- Glover V (2011) Annual Research Review: Prenatal stress and the origins of psychopathology: an evolutionary perspective. *J Child Psychol Psychiatry* 52:356–367.
- Glover V, O'Donnell KJ, O'Connor TG, Fisher J (2018) Prenatal maternal stress, fetal programming, and mechanisms underlying later psychopathology-A global perspective. *Dev Psychopathol* 30:843–854.
- Goodrich-Hunsaker NJ, Hunsaker MR, Kesner RP (2008) The interactions and dissociations of the dorsal hippocampus subregions: how the dentate gyrus, CA3, and CA1 process spatial information. *Behav Neurosci* 122:16–26.
- Griffin WC, Skinner HD, Salm AK, Birkle DL (2003) Mild prenatal stress in rats is associated with enhanced conditioned fear. *Physiol Behav* 79:209–215.
- Heim C, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB (1997) The role of early adverse life events in the etiology of depression and posttraumatic stress disorder. Focus on corticotropin-releasing factor. *Ann N Y Acad Sci* 821:194–207.
- Ishiwata H, Shiga T, Okado N (2005) Selective serotonin reuptake inhibitor treatment of early postnatal mice reverses their prenatal stress-induced brain dysfunction. *Neuroscience* 133:893–901.
- Kesner RP (2007) A behavioral analysis of dentate gyrus function. *Prog Brain Res* 163:567–576.
- Kheirbek MA, Klemenhagen KC, Sahay A, Hen R (2012a) Neurogenesis and generalization: a new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nat Neurosci* 15:1613–1620.
- Kheirbek MA, Tannenholz L, Hen R (2012b) NR2B-dependent plasticity of adult-born granule cells is necessary for context discrimination. *J Neurosci* 32:8696–8702.
- Lee EJ, Son GH, Chung S, Lee S, Kim J, Choi S, Kim K (2011) Impairment of fear memory consolidation in maternally stressed male mouse offspring: evidence for nongenomic glucocorticoid action on the amygdala. *J Neurosci* 31:7131–7140.
- Lemaire V, Koehl M, Le MM, Abrous DN (2000) Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:11032–11037.

- Lucassen PJ, Bosch OJ, Jousma E, Kromer SA, Andrew R, Seckl JR, Neumann ID (2009) Prenatal stress reduces postnatal neurogenesis in rats selectively bred for high, but not low, anxiety: possible key role of placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *Eur J Neurosci* 29:97–103.
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C (2009) Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 10:434–445.
- Mandyam CD, Crawford EF, Eisch AJ, Rivier CL, Richardson HN (2008) Stress experienced in utero reduces sexual dichotomies in neurogenesis, microenvironment, and cell death in the adult rat hippocampus. *Dev Neurobiol* 68:575–589.
- Markham JA, Taylor AR, Taylor SB, Bell DB, Koenig JI (2010) Characterization of the cognitive impairments induced by prenatal exposure to stress in the rat. *Front Behav Neurosci* 4:173.
- Marr D (1971) Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 262:23–81.
- McAvoy K, Besnard A, Sahay A (2015) Adult hippocampal neurogenesis and pattern separation in DG: a role for feedback inhibition in modulating sparseness to govern population-based coding. *Front Syst Neurosci* 9:120.
- McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC (1995) Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev* 102:419–457.
- McHugh TJ, Jones MW, Quinn JJ, Balthasar N, Coppari R, Elmquist JK, Lowell BB, Fanselow MS, Wilson MA, Tonegawa S (2007) Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science* 317:94–99.
- Meaney MJ, Sapolsky RM, McEwen BS (1985) The development of the glucocorticoid receptor system in the rat limbic brain. I. Ontogeny and autoregulation. *Brain Res* 350:159–164.
- Nakashiba T, Cushman JD, Pelkey KA, Renaudineau S, Buhl DL, McHugh TJ, Rodriguez Barrera V, Chittajallu R, Iwamoto KS, McBain CJ, Fanselow MS, Tonegawa S (2012) Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion. *Cell* 149:188–201.
- Ortega-Martinez S (2015) Influences of prenatal and postnatal stress on adult hippocampal neurogenesis: the double neurogenic niche hypothesis. *Behav Brain Res* 281:309–317.
- Rolls ET (1996) A theory of hippocampal function in memory. *Hippocampus* 6:601–620.
- Rolls ET, Kesner RP (2006) A computational theory of hippocampal function, and empirical tests of the theory. *Prog Neurobiol* 79:1–48.
- Sahay A, Scobie KN, Hill AS, O'Carroll CM, Kheirbek MA, Burghardt NS, Fenton AA, Dranovsky A, Hen R (2011a) Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* 472:466–470.
- Sahay A, Wilson DA, Hen R (2011b) Pattern separation: a common function for new neurons in hippocampus and olfactory bulb. *Neuron* 70:582–588.
- Schulz KM, Pearson JN, Neeley EW, Berger R, Leonard S, Adams CE, Stevens KE (2011) Maternal stress during pregnancy causes sex-specific alterations in offspring memory performance, social interactions, indices of anxiety, and body mass. *Physiol Behav* 104:340–347.
- Schwabe L, Bohbot VD, Wolf OT (2012) Prenatal stress changes learning strategies in adulthood. *Hippocampus* 22:2136–2143.
- Tronel S, Belnoue L, Grosjean N, Revest J-M, Piazza P-V, Koehl M, Abrous DN (2012) Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination. *Hippocampus* 22:292–298.
- Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M, Braeken M, de Rooij SR, Entringer S, Hoyer D, Roseboom T, Räikkönen K, King S, Schwab M (2017) Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev*.
- Weinstock M (2008) The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci Biobehav Rev* 32:1073–1086.
- Wilson CA, Vazdarjanova A, Terry AV (2013) Exposure to variable prenatal stress in rats: effects on anxiety-related behaviors, innate and contextual fear, and fear extinction. *Behav Brain Res* 238:279–288.

Yun S, Reynolds RP, Masiulis I, Eisch AJ (2016) Re-evaluating the link between neuropsychiatric disorders and dysregulated adult neurogenesis. *Nat Med* 22:1239–1247.

Zuena AR, Mairesse J, Casolini P, Cinque C, Alema GS, Morley-Fletcher S, Chiodi V, Spagnoli LG, Gradini R, Catalani A, Nicoletti F, Maccari S (2008) Prenatal restraint stress generates two distinct behavioral and neurochemical profiles in male and female rats. *PLoSOne* 3:e2170.

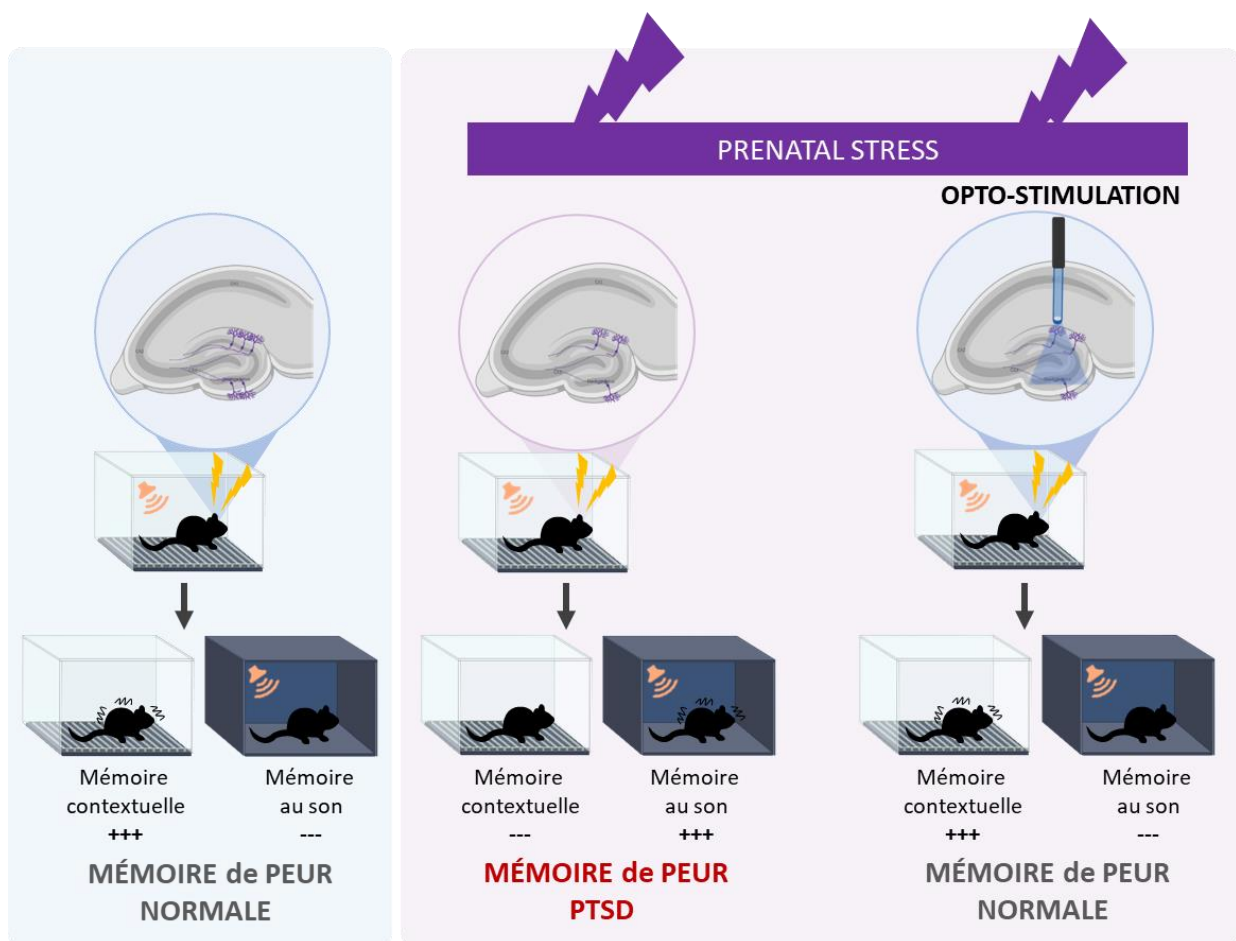
III. La Stimulation Optogénétique Des Neurones Hippocampiques Nés À L'âge Adulte Préviend Le Développement D'une Mémoire De Type PTSD Induite Par Le Stress Prénatal

Résumé Général

Points clés :

- Le stress prénatal représente un facteur de risque au développement d'une mémoire de peur traumatique mesurée dans une tâche de conditionnement de peur.
- Au niveau neurobiologique, cette vulnérabilité comportementale s'accompagne d'une altération de la neurogénèse hippocampique adulte se manifestant par une diminution du nombre de neurones néo-formés.
- La stimulation de l'activité des neurones résiduels lors du conditionnement de peur prévient la formation de la mémoire traumatique et favorise l'expression d'une mémoire de peur normale.

Résumé graphique :



Article 3

Optogenetic stimulation of adult-born hippocampal neurons prevents PTSD-like memory deficits induced by prenatal stress in mice

Kaci ML¹, Bouarab C², Méquinion M¹, Farrugia F¹, Desmedt A², Abrous DN¹, Koehl M¹ ✉

✉ To whom correspondence should be addressed

Full address: Muriel Koehl, PhD

Neurocentre Magendie, INSERM U1215
146 rue Leo Saignat
33077 Bordeaux cedex
France

Affiliations:

¹ Univ. Bordeaux, INSERM, Neurocentre Magendie, U1215, Neurogenesis and Pathophysiology group, F-3300 Bordeaux, France

² Univ. Bordeaux, INSERM, Neurocentre Magendie, U1215, Pathophysiology of declarative memory group, F-3300 Bordeaux, France

Running title: Preventing abnormal fear memory in prenatally-stressed mice by activating adult-born neurons

Abstract

Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) is a complex neuropsychiatric condition resulting from exposure to traumatic events that is characterized by disturbances in memory processing and alterations in hippocampal functioning. PTSD develops in only a subset of individuals who experience triggering stressors or trauma, and early life insults have been proposed as precipitating factors for PTSD development. Among them prenatal (or *in utero*) stress has gained a lot of attention as it is associated with behavioral disturbances reminiscent of PTSD, it alters hippocampal functioning, and reduces adult neurogenesis in the hippocampus, a process that has been proposed to control the switch from adaptive fear memory to maladaptive PTSD-like fear memory.

This led us to test the hypothesis that prenatal stress could constitute a risk factor for the development of an abnormal PTSD-like memory, and that adult-born neurons (abNs) could be involved in this phenotype. By using optogenetic approaches to stimulate the activity of adult-born neurons combined with a unique behavioral model that recapitulates both the sensory hypermnesia and contextual amnesia that characterize PTSD-like memory, we have shown that (1) prenatal stress is a risk factor for increased vulnerability to develop PTSD-like memory deficits after trauma exposure in adulthood, and (2) that stimulating the activity of 6-week old neurons prevents this pathological memory profile and favors the development of a normal adaptive memory. This research sheds light on the connection between early life stress and PTSD vulnerability, emphasizing the significance of abNs in mitigating the impact of prenatal stressors. Further understanding of the mechanisms involved could pave the way for potential prevention or treatment of PTSD.

Key words: mice, prenatal stress, PTSD, neurogenesis, optogenetics

Introduction

Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) is a complex neuropsychiatric disorder that may arise in the aftermath of traumatic event exposure (American Psychiatric Association, 2013). A hallmark feature of PTSD is perturbation in memory processing, with individuals often exhibiting both an involuntary emotional hypermnesia for some salient cues, and a declarative amnesia for the surrounding context of the trauma (Brewin and Holmes, 2003; Ehlers et al., 2004; Desmedt et al., 2015; Brewin, 2016). These memory disturbances often lead to persistent and distressing intrusive symptoms, significantly impacting the quality of life of affected individuals. The core of memory impairments in PTSD largely revolves around the deficient contextual integration of traumatic memories, which exacerbates the intrusive symptoms as these memories are easily triggered by unrelated internal or external cues (Brewin and Burgess, 2014; Garfinkel et al., 2014; Desmedt et al., 2015; Liberzon and Abelson, 2016; Al Abed et al., 2020). Therefore, the hippocampus, central to contextual memory encoding and retrieval, has received substantial attention in PTSD research due to its potential involvement in the disorder's pathophysiology. Numerous studies have documented reduced volume (Bremner et al., 1995; Apfel et al., 2011; Zhang et al., 2011; Logue et al., 2018) and functional (Bremner et al., 2003; Astur et al., 2006; Milad et al., 2009; Hayes et al., 2011) alterations within the hippocampus in individuals with PTSD. Interestingly, the hippocampus is among the rare brain regions that exhibit plasticity throughout adulthood via adult hippocampal neurogenesis (Abrous et al., 2005, 2021; Toni and Schinder, 2015). Adult-born neurons (abNs) generated in the dentate gyrus are implicated in various hippocampal-dependent functions, including contextual memory (Drew et al., 2010; Huckleberry et al., 2018), pattern separation (Clelland et al., 2009; Tronel et al., 2012), and cognitive flexibility (Dupret et al., 2008; Burghardt et al., 2012). Recent findings from our team also suggested that abNs could serve as a protective factor against the development of PTSD-like memory features in a mouse model of this condition (Kaci et al., in prep).

Despite the commonality of traumatic event exposure, with around 70% of individuals experiencing such events during their lifetime, only a subset will develop PTSD (Kilpatrick et al., 2013; Kessler et al., 2017). Research for identifying risk or vulnerability factors has led to the recognition of both genetic and environmental contributors (Bomyea et al., 2012; Mehta and Binder, 2012). Interestingly, the Developmental Origins of Health and Disease hypothesis emphasizes the significant role of early life environmental factors in shaping an individual's susceptibility to various health conditions (Gillman, 2005; Gluckman et al., 2007, 2010; Wadhwa et al., 2009). In this context, prenatal stress (PS), has garnered substantial attention due to its programming effect on the developing brain, associated with detrimental offspring health and developmental outcomes (Beydoun and Saftlas, 2008; Charil et al., 2010; Glover et al., 2018). While PS correlates with an increased risk for psychopathologies in adulthood, including PTSD (Heim et al., 1997; Yehuda et al., 2010; Huizink and de Rooij, 2018), the precise mechanisms underlying this vulnerability remain elusive. Animal models of PS have provided invaluable insights, highlighting its long-term deleterious impact on the hippocampus, and notably on adult

hippocampal neurogenesis. Studies in non-human primates and rodents have consistently shown a decrease in cell proliferation and adult neurogenesis following PS exposure (Lemaire et al., 2000; Zúena et al., 2008; Koehl et al., 2009; Lucassen et al., 2009; Belnoue et al., 2013; Ortega-Martínez, 2015), raising the possibility for these alterations to be causally involved in behavioral vulnerability of PS-exposed individuals. Supporting this hypothesis, recent evidence points to impaired pattern separation abilities in PS-exposed mice, a function sustained by abNs, hinting at a significant involvement of these abNs in the behavioral deficits induced by PS (Rajendran et al., 2022).

Altogether, in light of the perturbations in adult neurogenesis observed in PS, and of the crucial role abNs play in mediating the memory disturbances characteristic of PTSD, we hypothesized that PS could lead to increased vulnerability to develop PTSD-like memory impairments, and that abNs might be central in this vulnerability. To address this hypothesis, control and prenatally-stressed mice were exposed to a fear conditioning paradigm that allows to test both aspects of PTSD-like memory (Kaouane et al., 2012). Involvement of abNs was then tested using optogenetic stimulation of this neuronal population. Our results indicate that PS promotes the formation of PTSD-like memory following mild stressor exposure during adulthood, along with decreased neurogenesis, and that restoration of normal activity of abNs prevents this PS-induced vulnerability.

Materials and methods

Animals

Six weeks old female C57Bl/6J mice (Charles River or Janvier, France) were collectively housed under an inverted 12h light/12h dark cycle (lights on from 8 pm to 8 am) in a temperature- ($22\pm 3^{\circ}\text{C}$) and humidity-controlled facility. Animals had ad libitum access to food and water. After a 1-week habituation to the housing conditions, females were mated with 7 weeks old C57Bl/6J males (Charles River or Janvier, France) according to a 3 females/1 male breeding design. Pregnancy was determined by the presence of a vaginal plug checked once a day under red light at the beginning of the dark phase. Upon plug detection (gestation day GD 0), each female was removed from the breeding couple and individually housed. All experiments were performed in accordance with the recommendations of the European Union (2010/63/UE) and were approved by the ethical committee of the University of Bordeaux (#12873, #21726). All efforts were made to minimize animal suffering, and reduce the number of animals used.

Gestational stress

Gestational stress was carried out from day 12 of gestation until parturition ($\sim\text{GD18}$) according to a procedure set up in our lab (Belhoue et al., 2013, 2016). Briefly, females were restrained in plastic transparent cylinders (50 mL Falcon tubes, 3 cm diameter, 11 cm long) for 45 min three times per day under bright light during the dark phase (9am, 1pm, 5pm). Stress sessions took place in a room adjacent to the housing room, and females were maintained in the stress room for at least 1h after each stress session. Except for cage changes and body weight check performed on the same gestation day for stressed and control mice, control mothers were left undisturbed throughout gestation and were housed in the same room as stressed mothers. After delivery, dams and pups were left undisturbed, except for cage change until weaning (22nd day post-partum). At weaning, animals were switched to a normal light/dark cycle (lights on from 8am to 8pm) and only males originating from litters containing between 4 and 8 pups with a nearly equal distribution between males and females were kept and group-housed with cagemates originating from different mothers. Two groups were thus constituted: a Prenatally-Stressed group (PS) and a Control group (C).

Three independent experiments were conducted to generate animals included into the study: experiment 1 aimed at exploring the influence of prenatal stress on the development of a PTSD-like memory; experiment 2 aimed at linking the behavioral results with adult neurogenesis; experiment 3 was designed to test whether manipulating adult-born neurons activity was sufficient to prevent the development of a PTSD-like memory. For the 3 experiments, stress induced a decrease in body weight gain of pregnant females during gestation (Figure S1, and was associated with a shortening of gestation length with no overall effect on mean number of pups per litter (which was different only in experiment 3) or sex ratio (Supplementary Table 2).

Behavioral assessment: vulnerability to PTSD-like memory

To assess the impact of prenatal stress on mice propensity to develop abnormal fear memory, we used the only model currently available that allows the assessment of both memory components of PTSD in mice (*i.e.*, emotional hypermnesia and contextual amnesia) (Kaouane et al., 2012). All experiments (Figure 1A, 2A, 3A) were performed during the light phase, and before each set of experiment, mice underwent a 3-day daily handling session (~4-5 minutes / day) during which they were gently used to being handled for experiment 1 and 2, and habituated to being attached to the optic fiber patch cords (diameter 200µm, Thorlabs) for the experiment involving optogenetic manipulation of abN's activity (experiment 3).

Pre-exposure (Day 0): mice were individually placed for 4 min into an opaque PVC box (30 x 24 x 22 cm) with an opaque PVC floor, serving as the safe context (10 lux, wiped with 1% acetic acid between each session). Mice used in experiment 3 were individually attached to the optic fibers connected to a rotary joint to allow free moving exploration during the entire session. This pre-exposure phase allows mice to acclimate and become familiar with the chamber later used for the tone re-exposure test.

Acute mild stress (Day1): In the original protocol developed by Kaouane et al. (Kaouane et al., 2012), a 20-min restraint stress or a corticosterone injection was performed immediately after conditioning. In the modified protocol that we used, we performed a 30-min restraint stress under bright light (100 Lux) in the second half of the light phase (~4pm) on the day preceding conditioning. All mice from C and PS groups were taken to a neutral room and placed into a perforated 50 mL Falcon® tube allowing air circulation.

Conditioning (Day 2): During the first half of the light phase, mice were placed into a transparent Plexiglas conditioning chamber (30 x 24 x 22 cm) in a brightly lit environment (110 lux) that gave them access to different visual / spatial cues of the experimental room. The floor of the chamber consisted of 30 stainless-steel rods (5 mm diameter), spaced 5 mm apart and connected to a shock generator. The box was wiped with 70% ethanol before each trial. All animals were trained with a tone-shock unpairing procedure in which the tone was non-predictive of the footshock occurrence. Briefly, each mouse was placed in the conditioning chamber for a 3.52 min session during which it received two foot-shocks (squared signal: 0.4 mA, 50 Hz, 1 s) and was presented with 2 tone deliveries (70 dB, 1 kHz, 15 s) following a pseudorandom distribution. Precisely, 100 s after being placed in the box, mice received a shock, followed by a 20 s interval before the first tone presentation. Then, after a 30 s interval the same tone was presented again. A 30 s delay preceded the second shock, and 20 s after, mice were returned to their home cage. This training procedure promotes the processing of contextual cues in the foreground and thus the selection of the conditioning context (*i.e.*, a set of static background contextual cues and odor that constitutes the environment in which conditioning takes place) as the predictor of the shock.

This conditioning chamber is equipped with a LED (Plexon®) set up at 470nm to allow the activation of ChR2; the LED is connected to a rotatory joint to avoid tangling of the patch cords connected to the intra-dentate optic fibers, and throughout the entire conditioning session, mice from experiment 3 were subjected to light

stimulation (20 Hz, 15 ms pulse duration) in order to activate abNs. Light power was adjusted individually for each mouse to ensure an approximate delivery of ~5.5 mW in the brain.

Memory Tests (Day 3): 24 hours after conditioning, fear memory was evaluated in two different tests, which both lasted 6 min and were separated by a 2h interval, during which mice were recorded for off-line scoring of behavior. Freezing behavior, defined as the absence of movement except for respiratory-related ones, was used as an index of conditioned fear response: second-by-second scoring was done in 3 blocks of 2 minutes for each test by an observer blind to the experimental groups. During the first memory test (Tone Test), mice were re-exposed to the safe context for 6 minutes, including a 2-minute block before tone presentation, a 2-minute block with tone presentation, and a final 2-minute block after tone presentation. Conditioned response to the tone is expressed by the percentage of freezing during the tone presentation compared to the levels of freezing expressed before and after tone presentation (repeated measures on three blocks of freezing). The strength and specificity of this conditioned fear are attested by a ratio that considers the percentage of freezing increase to the tone with respect to a baseline freezing level (i.e., pre- and post-tone periods mean). Indeed, a strong and specific conditioned fear to the discrete tone CS implies a lower level of freezing when the shock is not expected (i.e., 2min before and 2min after the tone presentation) compared to the freezing level expressed during the tone presentation (high ratio value). The tone ratio is calculated as follows: $[\% \text{ freezing during tone presentation} - (\% \text{ pre-tone period freezing} + \% \text{ post-tone period freezing}) / 2] / [\% \text{ freezing during tone presentation} + (\% \text{ pre-tone period freezing} + \% \text{ post-tone period freezing}) / 2]$. Two hours later, mice were re-exposed to the conditioning context (Context Test) for 6 minutes. Percentage of freezing to the context was calculated as the percentage of total time spent freezing during the successive three blocks of 2 minutes. While the first block is the critical block attesting of difference between mice that were conditioned to the context and mice that were not or less conditioned, the following two blocks are presented to assess a gradual extinction of the fear responses in the absence of shock.

During both test sessions, mice from experiment 3 were connected to the optic fibers without any light.

PTSD score calculation

A Z-score representing the intensity of PTSD-like memory symptoms, and integrating both the contextual and the cued responses, was calculated for each mouse. Z-scores indicate how many standard deviations (σ) an observation (X) is above or below the mean of a control group (μ) and is calculated as follows: $Z = (X - \mu) / \sigma$ where X represents the individual data for the observed parameter, μ and σ represent the mean and the standard deviation for the control group, respectively (Guilloux et al., 2011). Z scores values were calculated individually for the tone test and the context test using the following parameters: for tone test, $X = \text{Freezing tone} - \text{Freezing pre-tone}$; for context test, $X = \text{Freezing max 0-2 min} - \text{Freezing 0-2 min}$. PTSD score was calculated as $(Z \text{ tone} + Z \text{ context}) / 2$.

BrdU injections

At 15wks of age, mice from experiment 2 (Figure 2A) were injected with Bromo-deoxyuridine (BrdU, 100 mg/kg dissolved in 0.9% NaCl, 1 daily injection during 5 days) six weeks before undergoing fear conditioning.

Virus production

The murine Moloney leukaemia virus-based retroviral vector expressing the excitatory optogene ChR2-eGFP was generated by Dr S. Ge (Gu et al., 2012). High titers of retroviruses ($\sim 1.85 \times 10^8$) were prepared with a human 293-derived retroviral packaging cell line (293GPG) kindly provided by Dr Dieter Chichung Lie (Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany). Virus-containing supernatant was harvested three days after transfection with Lipofectamine 2000 (ThermoFisher). This supernatant was then cleared from cell debris by centrifugation at 3500 rpm for 15 min and filtered through a 0.45 μm filter (Millipore). Viruses were concentrated by two rounds of centrifugation (19,500 rpm 2 h) and resuspended in PBS.

Stereotaxic injection of virus and optic fibers implantation

At 15wks of age, mice from experiment 3 (Figure 3A) were anesthetized using a mix of air and 5% isoflurane in induction boxes and then maintained under 2% isoflurane for the duration of surgery in the stereotaxic frame. Subcutaneous injections of Metacam (5mg/kg) and a mixture (0.1mL per mouse) of Lidocaine (7mg/kg, dilution 1:2), Bupivacaine (8mg/kg, dilution 1:4) and NaCl (0.9%, dilution 1:4) were administered for analgesia and local anesthesia, respectively. In a first step, bilateral injections of rv-ChR2-eGFP were made into the dentate gyrus (coordinates from bregma: -2.0 mm posterior, ± 1.8 mm lateral, -2.2 mm ventral). Injections were carried out using a glass micropipette connected to a Nanoliter 2020 injector (WPI) (1.5 μL per injection at a flow rate 0.25 $\mu\text{L}/\text{min}$). Micropipettes were maintained in position for an additional 5 minutes at the end of the injections to allow for proper diffusion of the virus. In a second step, optic fibers were implanted. Two anchor screws were fixed (one in the anterior area and one in the posterior area). Two home-made optic fibers implants (length: 3mm, diameter: 200 μm , numerical aperture: 0.39, flat tip, Thorlabs) were then lowered above the injection sites (coordinates from bregma: -2.0 mm posterior, ± 1.8 mm lateral, -1.8 mm ventral). Super-Bond dental cement was applied to secure the implants to the skull, and additional stitches were made, if necessary, when the cement dried. Mice were placed in a recovery chamber (34°C) until awakening and then returned to their home cage. For 3 days after surgery, mice received post-operative care and were closely monitored daily. After post-mortem controls, only mice with proper viral infection and correct placement of fibers were included in the study.

Immunohistochemistry and stereological analysis

Ninety minutes (experiment 2) or one week (experiment 3) after fear conditioning, mice were anesthetized and perfused transcardially with 0.1M phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4), followed by 4% buffered

paraformaldehyde (PFA). Brains were collected and post-fixed in PFA at 4 °C for a week. Subsequently, 40 µm-thick coronal serial sections (10 series for experiment 2, 6 series for experiment 3) were cut using a vibratome (Leica) and stored in cryoprotectant medium (30% ethylene glycol, 30% glycerol in KPBS) at -20 °C before staining. Free-floating sections were processed in a standard immunohistochemical procedure in order to visualize BrdU (1/1000, Accurate OBT0030) or GFP (1/8000, Millipore AB3080P)-labeled cells. Briefly, after washing in PBS, sections were treated with methanol and 0.5% H₂O₂ for 30 min. Sections for BrdU labeling were washed again in PBS before incubation in a 2 N HCl solution (30 min at 37 °C). All sections were then washed in PBS and incubated in a blocking solution containing 3% normal serum and 0.3% Triton X100 in PBS for 45 min at room temperature. They were then incubated for 48 h at 4 °C with the primary antibodies diluted in the blocking buffer. Two days later, sections were incubated with biotin-labeled secondary antibodies diluted in PBS—0.3% Triton X100—1% normal serum, and immunoreactivities were visualized by the biotin–streptavidin technique (ABC kit; Dako) with 3,3'-diaminobenzidine (DAB) as chromogen. The number of immunoreactive (IR) cells throughout the entire granular and subgranular layers of both the left and right DG was estimated using the optical fractionator method.

To analyze the number of BrdU-IR cells also expressing the immediate early gene cFos (experiment 2), double immunofluorescent BrdU-cFos labeling was performed; floating sections were first treated with 2 N HCl (30 min at 37 °C), incubated for 45 min in PBS containing 5% goat normal serum and 0.3% triton-X-100, followed by 72 h of incubation with a mixture of rat anti-BrdU (1/1000; Accurate OBT0030) and rabbit anti-cFos (1/1000, Cell Signaling Technology) antibodies in PBS-Triton-X-100. Immunoreactivities were revealed with Alexa 488 goat anti-rat (1/1000, Invitrogen A11001) and Cy3 goat anti-rabbit (1/1000, Jackson 112-165-062) secondary antibodies. Sections were mounted on glass slides and coverslipped with polyvinyl alcohol mounting medium with 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octane (PVA-DABCO). The percentage of BrdU labeled cells co-expressing cFos was determined throughout the DG. For each animal, BrdU-positive cells were randomly selected and analyzed for coexpression with cFos using a confocal microscope (DMR TCS SP2; Leica Microsystems) and 1 µm interval steps of analysis.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed with GraphPad Prism 10 software (GraphPad v10.0.3; GraphPad Software LLC). No statistical methods were used to predetermine sample sizes, but our sample sizes are similar to those generally employed in the field. All mice were assigned to different experimental conditions randomly. Investigators were blind to group allocation in behavioral experiments. The statistical test, sample size (n), and detailed results of each analysis are indicated in the supplementary table 2. Graphs represent mean values ± SEM. A 95% confidence interval was used for statistical comparisons.

Results

Prenatal stress increases vulnerability to PTSD-like memory

To first determine whether prenatal stress (PS) was associated with PTSD-like memory impairments, we tested PS and control (C) mice in a modified version of a fear conditioning paradigm that allows to qualitatively discriminate between normal and pathological PTSD-like fear memory (Kaouane et al., 2012; Al Abed et al., 2020). Briefly, this paradigm relies on a contextual fear conditioning wherein two auditory tones are also presented but unpaired to two mild electric foot-shocks (**Fig. 1a**, Day 2). As such, the environment or “context” of the conditioning session becomes the only relevant predictor of the threat. In the original paradigm, the combination of conditioning and corticosterone injection leads to the development, 24h later, of a maladaptive memory characterized by a strong fear of the tone and marginal fear of the conditioning context compared to Vehicle injected mice who display a normal adaptive fear memory with a strong response to the conditioning context and no specific response to the tone presentation. In order to analyze whether prenatal stress increases vulnerability to develop an abnormal fear profile, we reasoned that because PS mice exhibit difficulties coping with stress (Weinstock, 2008; Green et al., 2011), PTSD-like memory could be triggered in them with a low level of stress that would not affect control mice. We thus modified the original paradigm and submitted control and PS mice to a short 30 min restraint stress session the day before conditioning (**Fig. 1a**, Day 1). Memory performance assessments were conducted 24 hours after conditioning using two distinct tests. The structure of each test comprised three blocks of two minutes, and served to evaluate both the response to the tone in a familiar context (tone test) and the response to the conditioning context (context test) (**Fig. 1a**, Day 3). Freezing was used as a proxy for fear memory.

During the tone test, PS mice exhibited higher fear response during tone presentation than C mice, while they did not differ during pre- and post-tone blocks (**Fig. 1b**, block X stress interaction: $F_{2,40} = 7.214$, $p < 0.01$; LSD post hoc test $p = 0.0243$ during the tone block). This exacerbated response was further confirmed by an analysis of the tone ratio (**Fig. 1c**, $t_{20} = 2.918$, $p < 0.01$) which represent the specific response to the tone compared to pre- and post-tone periods. Two hours later, mice were re-exposed to the conditioning context to evaluate their contextual memory. A significant block X stress interaction was revealed, with a decreased fear response during the first block of the test for PS mice compared to C mice (**Fig. 1d**, block X stress interaction: $F_{2,40} = 6.683$, $p < 0.01$; LSD post hoc test $p = 0.0125$ during the first block). This first two-minutes block is the most representative for evaluating contextual memory performances, since, in the absence of shock, fear extinction occurs, potentially diminishing group differences after that. Specific analysis of this first block hence revealed this decreased contextual fear memory for PS mice (**Fig. 1e**, $t_{20} = 2.809$, $p < 0.01$). To note, a strong trend was also observed when analysis was done over the entire test duration (**Fig. S2**, $t_{20} = 2.030$, $p = 0.058$). To encapsulate the intensity of PTSD-like memory symptoms, a z-score computation was performed, integrating both the

response to the tone and memory for the context. This PTSD score was significantly higher in PS mice (**Fig. 1f**, $t_{20} = 3.677$, $p < 0.01$). Overall, these results show that PS induces the formation of a PTSD-like memory profile after exposition to light stress during adulthood, while this is not the case for control mice.

Prenatal stress is associated with a decrease of adult hippocampal neurogenesis

Stress, and particularly PS, have been shown to reduce adult hippocampal neurogenesis (Lemaire et al., 2000; Belnoue et al., 2013). Our next goal was thus to determine to which extent PS affect abNs number and activity during our fear conditioning paradigm. PS and control mice were injected with 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) to label newborn cells and six weeks later were exposed to the same paradigm as for experiment 1, but sacrificed 90 minutes after conditioning (**Fig. 2a**). The number of 6-week-old BrdU immunoreactive cells was significantly decreased by 22% in PS mice (**Fig. 2c**, $t_{24} = 2.100$, $p < 0.05$). Analysis of abNs activity during fear conditioning was performed using BrdU-cFos labeling. The percentage of BrdU-cfos positive cells did not differ between PS and control groups, with a relatively low number (~1%) of double-labeled neurons (**Fig. 2d**, preliminary data $t_6 = 0.5041$, $p = 0.6322$).

Activating adult-born neurons prevents PTSD-like memory in prenatally-stressed mice

We recently reported that abNs are necessary for normal fear memory formation, and that abNs' activation under traumatic conditions promotes resilience towards PTSD-like memory (Kaci et al., in prep). Because adult hippocampal neurogenesis was impaired in PS mice, we next investigated whether activating abNs could also prevent PS-induced vulnerability to PTSD-like memory. PS and control mice were injected with a retroviral vector expressing the activating optogene Channelrhodopsin 2 (rv-ChR2-eGFP) and after a six-week interval, were subjected to the same fear conditioning paradigm as in Experiment 1 (**Fig. 3a**). During conditioning, half of the mice were illuminated to selectively activate abNs (groups On), while the others were not (groups Off). In the tone test, we replicated findings from Experiment 1 with PS-Off seemingly showing increased fear response during tone presentation compared to C-Off mice, while this increase was not present in neither PS-On nor C-On mice (**Fig. 3b**, block X stress X light interaction: $F_{2,72} = 5.802$, $p < 0.01$). Analysis of the tone ratio confirmed an increased tone conditioned response in PS-Off group compared to the three other groups (**Fig. 3c**, stress X light interaction: $F_{1,36} = 8.753$, $p < 0.01$; LSD post hoc test $p < 0.001$ for PS-Off vs. other groups). In a similar manner, a significant interaction was found in the context test (**Fig. 3d**, block X stress X light interaction: $F_{2,72} = 3.448$, $p < 0.05$), with PS-Off mice showing decreased fear response compared to other groups. Specific analysis of the first block indeed revealed a significant decrease in the percentage of time freezing in PS-Off mice, thus revealing an impaired contextual memory compared to the other groups (**Fig. 3e**, stress X light interaction: $F_{1,36} = 5.696$, $p < 0.05$; LSD post hoc test $p < 0.01$, < 0.05 and < 0.05 for PS-Off vs. C-Off, C-On and PS-On, respectively). It is to note however that this effect did not reach significance when freezing during the whole session was analyzed (**Fig. S3a**, stress X light interaction: $F_{1,36} = 3.137$, $p = 0.0850$; main effect of stress

was significant at $p < 0.01$). Again, to compare PTSD-like memory impairments between groups, a PTSD score was calculated, using C-Off mice as the reference group. PS-Off mice exhibited a significantly higher score, compared to C-Off mice, while this increase was not observed in neither C-On nor PS-On groups (**Fig. 3f**, stress X light interaction: $F_{1,36} = 11.00$, $p < 0.01$; LSD post hoc test $p < 0.0001$, < 0.01 and < 0.01 for PS-Off vs. C-Off, C-On and PS-On, respectively). In a follow-up, mice were sacrificed one-week post-experimentation, and GFP was labeled to quantify the number of abNs expressing the virus and exclude non-labeled animals. Given the established notion that abNs may exert differential impacts based on their dorso-ventral localization, we examined the distribution of labeled cells. All groups displayed similar distribution of GFP-labeled cells across the dorso-ventral axis of the dentate gyrus (**Fig. 3h**), with a higher number of cells labeled in the ventral dentate gyrus relative to its dorsal part for all groups (**Fig. S3b**). Consequently, the total number of GFP-labeled cells did not differ between our groups (**Fig. 3i**). Overall, these results confirm that PS-mice are more prone to develop PTSD-like memory following adult stress, compared to C-mice. Activating abNs in PS-mice prevents the apparition of such phenotype, while it has no effect on C-mice.

Discussion

This study unveils for the first time the significant association between prenatal stress and vulnerability to PTSD-like memory during adulthood. Furthermore, the results presented here delineate a notable influence of adult hippocampal neurogenesis in mediating this association, as optogenetically activating adult-born neurons shifted this pathological memory towards a normal adaptive memory framework. This dual discovery not only underscores the profound long-term impact of prenatal stress on stress susceptibility during adulthood, but also identify adult hippocampal neurogenesis as a potential prevention target.

Prenatal stress is a risk factor for PTSD-like memory

In our initial experiment, we subjected both prenatally stressed (PS) and control mice to a regimen of mild acute stress during adulthood, followed by a fear conditioning paradigm designed to assess PTSD-like memory symptoms. Our findings reveal a pronounced impairment in fear memory among the PS mice who exhibit all characteristics of a PTSD-like memory. In contrast, control mice exhibited a normal adaptive memory response, where the context is chosen as the only predictor of threat, thereby triggering a fear response exclusively in response to context re-exposure and not to the unpaired tone. This result is in line with the abundant data in the human literature establishing a link between early adversity (loss of a parent, maltreatment, sexual abuse) and the development of psychiatric illnesses (Clark et al., 2010; Green et al., 2010; McLaughlin et al., 2012), and more specifically with data indicating that in utero stress represents a major risk factor for developing post-traumatic stress disorder following exposure to trauma in adulthood (Heim et al., 1997; Schwabe et al., 2012). However, the exploration of prenatal stress exposure and its implications for PTSD vulnerability in animal models has been relatively limited. This gap primarily arises from challenges in developing an appropriate experimental framework. Indeed, studies in rodents have generally inferred this vulnerability based on the behavioral abnormalities seen in prenatally-stressed animals, such as heightened anxiety and depression-like behavior (Valle et al., 1997; Koehl et al., 2001; Morley-Fletcher et al., 2003), or impaired fear extinction (Green et al., 2011; Wilson et al., 2013) which are reminiscent of PTSD symptoms (American Psychiatric Association, 2013). Although these symptoms are indeed exhibited by PTSD patients, they can also be expressed independently of trauma exposure, and are thus not representative of PTSD (Brady et al., 2000). Our novel approach to assessing PTSD-like memory illuminates that beyond these non-specific behavioral abnormalities, prenatal stress also triggers an abnormal memory profile, a distinct hallmark of PTSD.

Interestingly, in this study, we used a modified version of a paradigm in which PTSD-like memory can be induced by corticosterone injection post-conditioning (Kaouane et al., 2012). Instead, we posited that exposing mice to a mild acute stressor before conditioning would trigger a susceptible state only in PS mice, leading to the formation of PTSD-like memory exclusively in this group. Our data substantiated this hypothesis, as control mice manifested a normal adaptive fear memory despite stress pre-exposure. This finding aligns well with the 2-hit

hypothesis model of stress, whereby an initial 'hit' during a critical developmental period, like prenatal stress, primes the individual, and a second 'hit' later in life, such as adult stress exposure, manifests the susceptibility to psychiatric disorders (Daskalakis et al., 2013). However, future investigation of the effect of PS without subsequent exposure to stress in adulthood are needed to confirm this interaction. It is noteworthy that contextual memory impairments have been posited and evidenced to be at the origin of PTSD-like memory (Desmedt et al., 2015; Al Abed et al., 2020). The literature regarding the effects of PS on contextual fear memory under basal condition (i.e. without additional stress during adulthood) is scarce and often report contrasting results, ranging from heightened (Griffin et al., 2003) to unaffected (Wilson et al., 2013) contextual fear memory in PS animals. In a prior study, where the same prenatal stress protocol was applied, we did not discern any significant impact of prenatal stress on contextual memory acquisition, although impaired contextual discrimination abilities were distinctly observed in PS mice (Rajendran et al., 2022). Collectively, these findings hint at the possibility that contextual memory may remain unscathed by PS under basal conditions, suggesting that vulnerability to PTSD-like memory may not be impacted in the presence of prenatal stress alone, although this hypothesis necessitates verification within our specific model.

Prenatal stress is associated with altered neurogenesis capacities

Having established a robust model to delineate the vulnerability to PTSD-like memory arising from prenatal stress, our investigative lens then shifted toward unveiling the neurobiological underpinnings of this vulnerability. Adult-born neurons (abNs) emerged as a prime focus of our inquiry due to (1) existing evidence of their impairment by prenatal stress (Lemaire et al., 2000) and (2) recent evidence of their role in PTSD-like memory formation (Kaci et al., in prep). In particular immature (6-weeks old) abNs have been shown to be both necessary and sufficient for the formation of normal adaptive fear memory following conditioning. We therefore directed our focus toward this specific neuronal population, and in an initial set of experiments, we examined the effect of prenatal stress on adult neurogenesis.

Consistent with our previous studies performed in rats (Lemaire et al., 2000; Koehl et al., 2009) and mice (Belnoue et al., 2013) and with studies from the literature (Mandyam et al., 2008; Zuena et al., 2008; Lucassen et al., 2009; Ortega-Martinez, 2015), we report here that prenatal stress is associated with a decreased number of newborn cells in adulthood. However, using c-Fos as a proxy for neuronal activity, we did not find any difference between control and PS mice in the proportion of activated 6-week-old abNs. Despite the preliminary nature of these data (small number of animals analyzed), it is noteworthy to mention the markedly low percentage of activated newborn cells, potentially indicating a lack of engagement of this cell population in our task. This assertion would stand in line with several studies from the literature proposing that abNs may not be indispensable for contextual fear conditioning (Shors et al., 2002; Dupret et al., 2008; Tronel et al., 2012). This conclusion has however been challenged by other studies indicating an involvement of abNs in contextual memory. Notably, diminished fear responses have been documented following the attenuation of adult

hippocampal neurogenesis (AHN) through irradiation (Saxe et al., 2006; Winocur et al., 2006; Wojtowicz et al., 2008) or transgenic interventions (Saxe et al., 2006; Imayoshi et al., 2008) prior to contextual conditioning. Various elements, such as the method of AHN manipulation, the age of the manipulated abNs, the interval between encoding and testing, along with the intensity of the administered shock have been pinpointed as potential confounding factors that could elucidate these discrepancies (Drew et al., 2010; Gu et al., 2012; Denny et al., 2014; Kumar et al., 2020; Hernández-Mercado and Zepeda, 2022). Although a thorough examination of abNs activity amid PTSD-like memory formation remains pending, we recently established that abNs inhibition fosters PTSD-like memory, thereby implying the requisite of this population's activity for normal fear memory formation (Kaci et al., in prep).

A more plausible explanation for our findings might stem from methodological challenges. Specifically, c-Fos expression may not directly reflect neuronal activity, especially within this immature abN population. This cohort of immature neurons displays distinctive attributes, notably an augmented excitability. A recent study delineates that even when active, these immature neurons are less prone to express immediate-early genes such as c-Fos (Parylak et al., 2023). Moreover, while immediate-early genes (IEGs) are frequently used interchangeably as indicators of neuronal activation, inconsistencies between cFos and Zif268 expression have been reported in the context of spatial reference memory (Farina and Commins, 2016), as well as after training in a spatial working memory task (Shires and Aggleton, 2008). A comparable analysis within our fear conditioning paradigm, or alternatively, conducting direct in vivo electrophysiological recordings, could elucidate whether this task is associated with a specific activation of abNs and whether PS alters this activity. Finally, it is pivotal to consider that abNs receive diverse inputs depending on their localization along the dorso-ventral axis and between the supra- and infrapyramidal blades of the dentate gyrus (Wu et al., 2015; Luna et al., 2019). Such differential inputs could potentially obscure specific effects of PS on different subpopulation of abNs when the entire dentate gyrus is analyzed as a singular entity. A more nuanced analysis that delineates the sub-regions and blades of the dentate gyrus is therefore also needed. Despite this inconclusive result regarding abNs activity and in light of our demonstration of their role in controlling the switch from normal to pathological fear memory, we next investigated whether acting on adult-born neurons could prevent this vulnerability.

Activating abNs prevents the development of a PTSD-like memory in prenatally-stressed mice

Importantly, we report that stimulating the activity of immature 6-week-old abNs is sufficient to counteract the establishment of a maladaptive memory for both the contextual and sensory/emotional elements of the trauma in prenatally-stressed animals, suggesting that alteration of AHN may contribute to early-life induced vulnerability to PTSD.

As highlighted in the preceding section, should future investigations unveil that PS attenuates abNs activity, then the optogenetic activation of abNs could potentially counteract this PS-induced decrease therefore restoring normal processing within the hippocampus. Nonetheless, even if that was not the case, the specific role of this neuronal population in orchestrating dentate gyrus activity might explain the observed effects. Particularly, immature abNs have been documented to promote sparse activity within the broader hippocampal network, thereby facilitating efficient mnemonic information representation (Niibori et al., 2012; Drew et al., 2016). A recent innovative investigation employing both optogenetics and in vivo electrophysiological recordings assessed the impact of abNs activation and inhibition on hippocampal firing dynamics and provided evidence for this (McHugh et al., 2022). This study indeed showed that activation of immature abNs fostered sparse activity not only in the dentate gyrus but also throughout the hippocampus. It has been proposed that this modulation is facilitated through both direct transient interactions with other granule cells within the dentate gyrus (Luna et al., 2019) and indirect feedback inhibition (Drew et al., 2016). Given our findings that PS reduces the number of abNs, it is plausible that it may attenuate the role of abNs in sparse representation, consequently impairing memory accuracy. In line with this, studies have pointed to a general increased activity within the dentate gyrus when adult neurogenesis is suppressed (Burghardt et al., 2012; Ikrar et al., 2013). Furthermore, the modulation of hippocampal activity through abNs manipulation could also conceivably influence other brain regions, as corroborated by some studies (Zhuo et al., 2016; Besnard and Sahay, 2021). Intriguingly, PS has been reported to modify functional activity during the recall of contextual fear memory with elevated activity within limbic regions, notably the amygdala and ventral hippocampus, along with decreased activity in the prefrontal cortex and dorsal hippocampus (Sadler et al., 2011). PS thus seems to alter brain activity, especially in the context of fear processing. It remains a subject of future investigation to determine 1) whether comparable alterations in functional activity manifest within our model and 2) whether activating abNs prevents these effects.

Overall, our findings elucidate a compelling link between prenatal stress, altered adult hippocampal neurogenesis, and the formation of PTSD-like memories, paving the way for further investigations into the neurobiological mechanisms underpinning early-life stress-induced vulnerability to PTSD.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Mr C. Dupuy for providing excellent animal care. This work was supported by the French Ministry of Education and Research (to MLK), the Fondation de France (Neuromental to MK), the Fondation pour la recherche Médicale (FRM ENV202003011513 to MK and AD, FRM Equipe to DNA).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

Figure 1

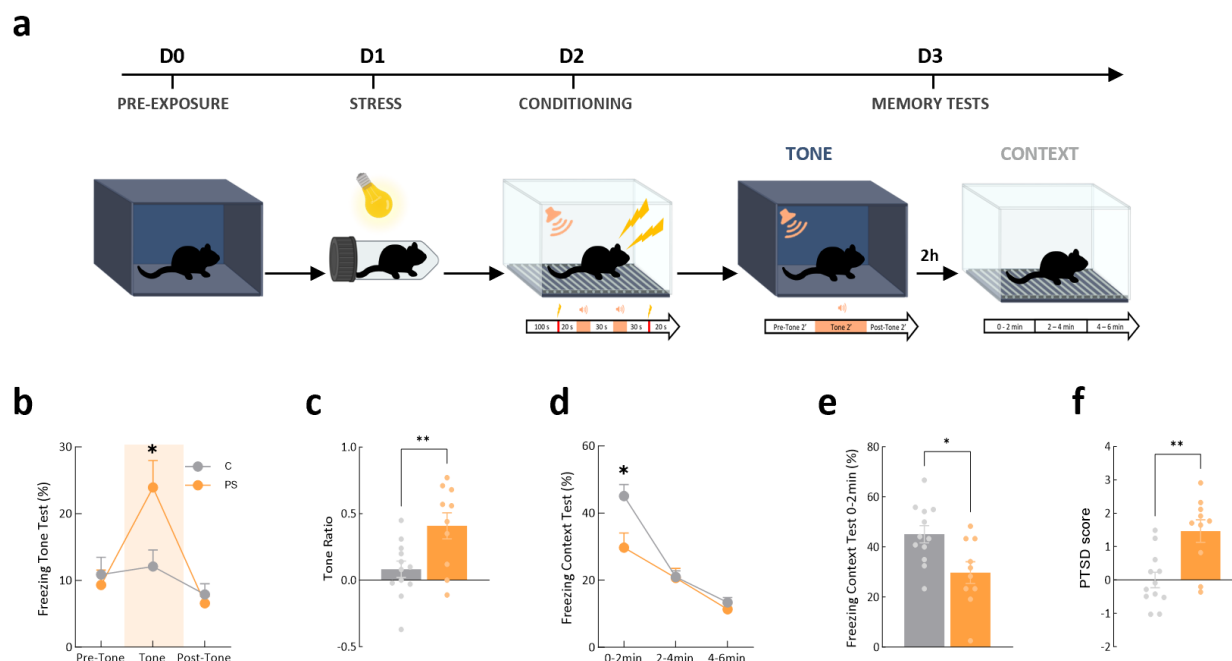


Figure 1: Prenatal stress increases vulnerability to PTSD-like memory.

(a) Experimental design of the task. Mice were pre-exposed to a safe context on day 0. The next day, mice were exposed to a short 30 min restraint stress under bright light. On day 2, mice were fear conditioned to a context in presence of tones that are not paired with electric footshocks. Memory tests for fear response to the tone -that was not predictive of the threat- in the familiar context (tone test), and to the conditioning context (context test) were conducted on day 3 with a 2-hours interval. (b) Fear response during the tone test, expressed as percentage of time spent freezing. (c) Magnitude of tone response represented by a normalized ratio: $(\text{tone} - ((\text{pre} + \text{post})/2)) / (\text{tone} + ((\text{pre} + \text{post})/2))$. (d) Fear response during the context test, expressed as percentage of time spent freezing. (e) Fear response during the first 2-min block of the context test, expressed as percentage of time spent freezing. (f) A PTSD score was calculated in order to integrate both tone and context fear responses normalized by control animals. Unpaired t-test and ANOVA followed by Fisher's LSD post hoc multiple comparisons when appropriate: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. Plotted values are mean $\pm$ sem. C: control mice ($n=12$); PS: prenatally stressed mice ($n=10$).

Figure 2

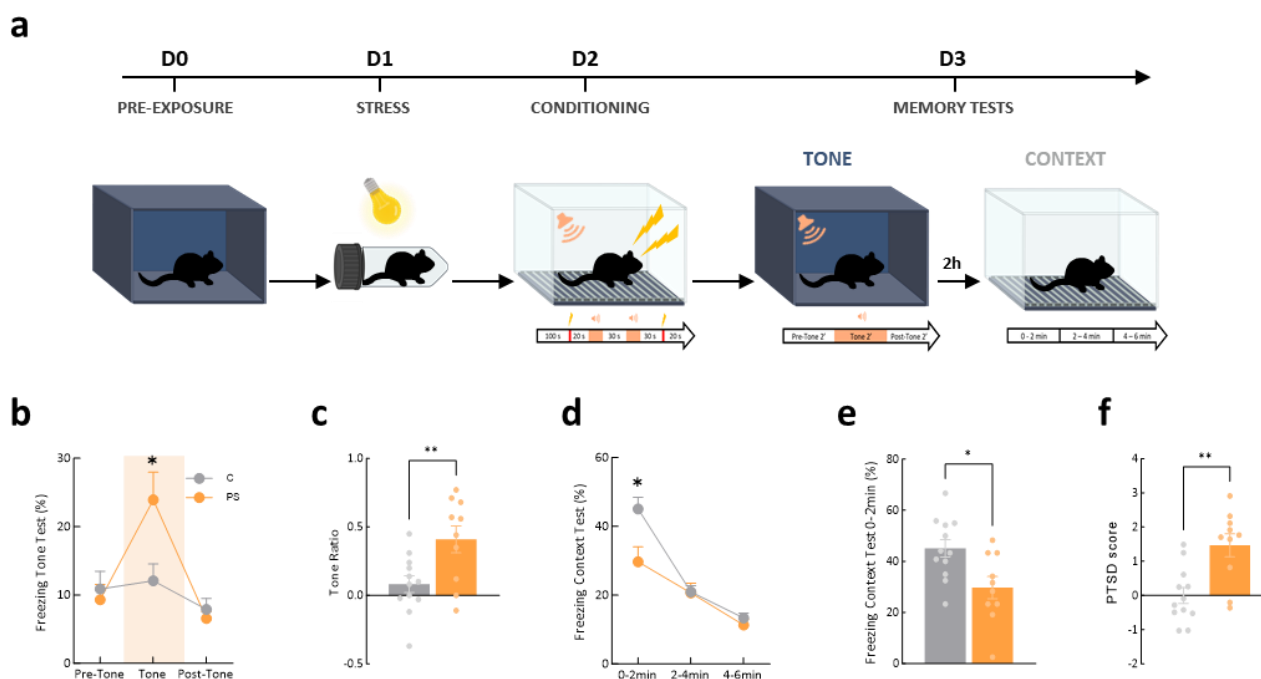


Figure 2: Prenatal stress is associated with a decrease of adult hippocampal neurogenesis, while it has no effect on adult-born neurons' activity during conditioning.

(a) Experimental design of the task. Mice were injected daily with -bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) to label newborn cells for 5 days. Six weeks later, mice were pre-exposed to a safe context on day 0. The next day, mice were exposed to a short 30 min restraint stress under bright light. On day 2, mice were fear conditioned to a context in presence of tones that are not paired with electric footshocks and sacrificed 90 minutes after. (b) Representative pictures of BrdU labeled cells in C (left) and PS (right) mice, using DAB staining. Bar scale represent 50µm. Granule cell layer of the dentate gyrus is delimited by the dotted lines. (c) Total number of BrdU-labeled cells in C (grey bar) and PS (orange bar) mice (d) Preliminary data showing the percentage of DAB-positive cells coexpressing cFos. Unpaired t-test: *p<0.05. Plotted values are mean ± sem. C: control mice (n=14 for (c) and 4 for (d)); PS: prenatally stressed mice (n=12 for (c) and 4 for (d)).

Figure 3

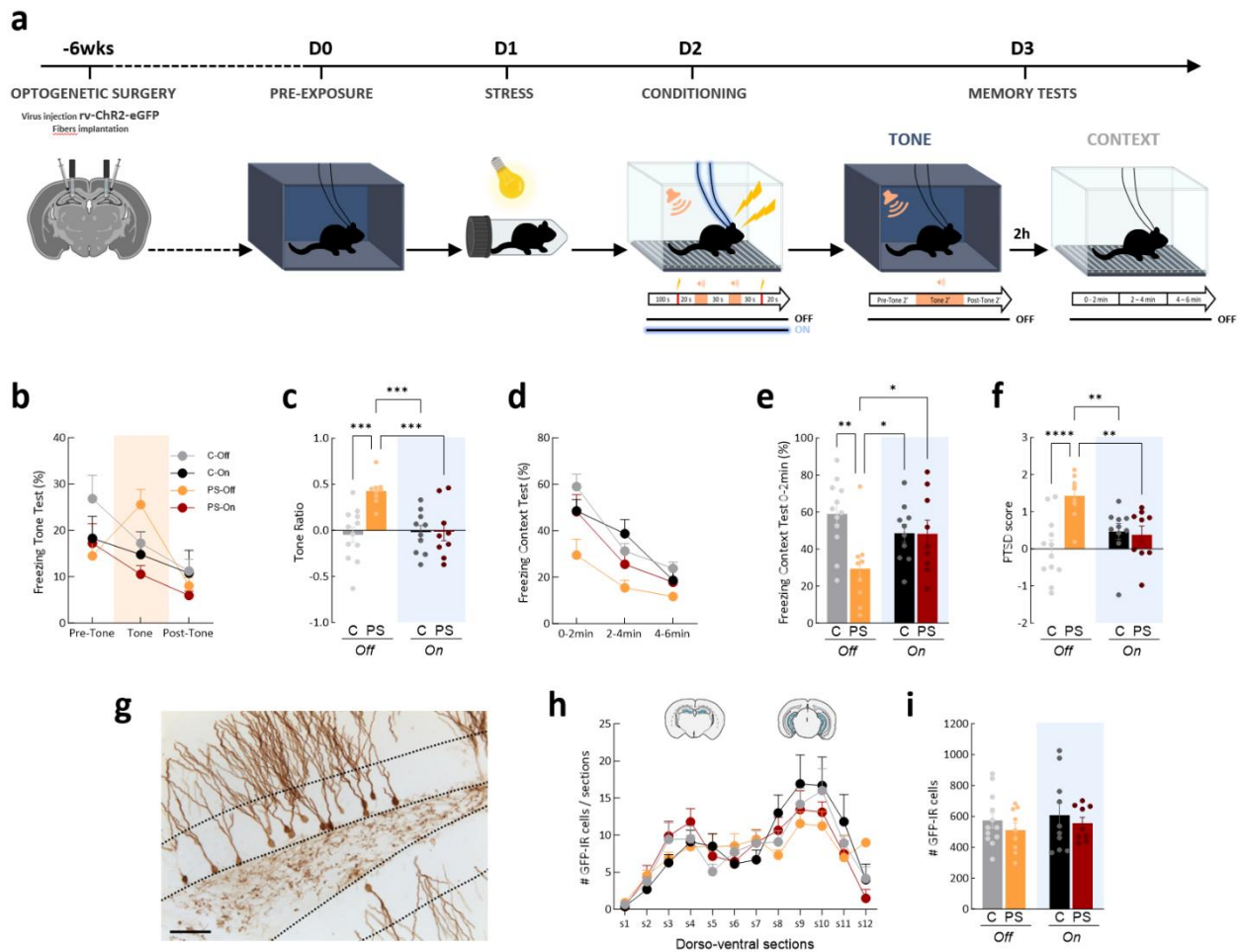


Figure 3: Activating adult-born neurons prevents PTSD-like memory in prenatally stressed mice.

(a) Experimental design of the task. Mice underwent surgery and six-weeks later were pre-exposed to a safe context on day 0. The next day, mice were exposed to a short 30 min restraint stress under bright light. On day 2, mice were fear conditioned to a context in presence of tones that are not paired with electric footshocks. During conditioning, lights were turned ON or OFF to activate or not abNs, respectively. Memory tests for fear response to the tone -that was not predictive of the threat- in the familiar context (tone test), and to the conditioning context (context test) were conducted on day 3 with a 2-hours interval. (b) Fear response during the tone test, expressed as percentage of time spent freezing. (c) Magnitude of tone response represented by a normalized ratio: $(\text{tone} - ((\text{pre} + \text{post})/2)) / (\text{tone} + ((\text{pre} + \text{post})/2))$. (d) Fear response during the context test, expressed as percentage of time spent freezing. (e) Fear response during the first 2-min block of the context test, expressed as percentage of time spent freezing. (f) A PTSD score was calculated in order to integrate both tone and context fear responses normalized by control animals. (g) Example of dentate gyrus section with GFP-immunoreactive cells using DAB staining. Bar scale represent 50 μ m. Granule cell layer of the dentate gyrus is delimited by the dotted lines (h) Dorso-ventral distribution of GFP-immunoreactive cells across all sections containing dentate gyrus. (i) Total number of GFP-immunoreactive cells. ANOVA followed by Fisher's LSD post hoc multiple comparisons when appropriate: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$. Plotted values are mean $\pm$ sem. C-Off: control mice with lights OFF during conditioning (n=12); C-On: control mice with lights ON during conditioning (n=10); PS-Off: prenatally stressed mice with lights OFF during conditioning (n=9); PS-On: prenatally stressed mice with lights ON during conditioning (n=9).

Figure S1

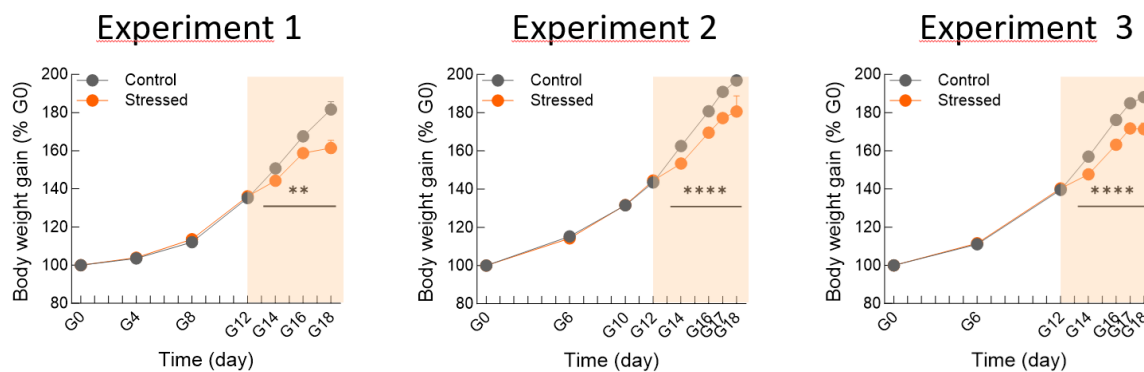


Figure S1: Body weight evolution during gestation

For the three experiments, body weight increased in all females during gestation, but this increase was reduced during stress period in stressed females. ANOVA followed by Fisher's LSD post hoc multiple comparison: ** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$

Figure S2

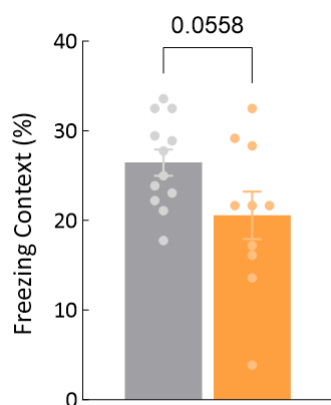


Figure S2 – Relative to Figure1: Prenatal stress increases vulnerability to PTSD-like memory.

Fear response during the context test, expressed as percentage of time spent freezing.

Figure S3

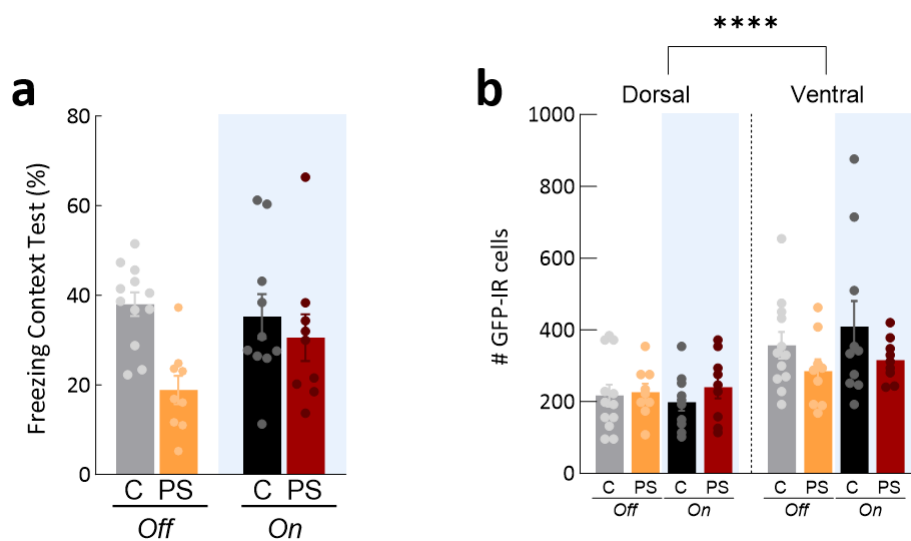


Figure S3 – Relative to Figure2: Activating adult-born neurons prevents PTSD-like memory in prenatally stressed mice.

(a) Fear response during the context test, expressed as percentage of time spent freezing. (b) Total number of dorsal (left) and ventral (right) GFP-immunoreactive cells. ANOVA followed by Fisher's LSD post hoc multiple comparison: ****p<0.0001

Supplementary Table 1: Statistical supplementary information

Figure	Sample size	Variable	Statistical test	Measured effect	F(DFn, DFd)	P value
Figure 1B	C=12 PS=10	Freezing duration	2-way ANOVA with rm	block x stress effect	F (2, 40) = 7,214	0,0021
				block effect	F (1,902, 38,05) = 15,19	<0,0001
				stress effect	F (1, 20) = 1,295	0,2686
				<i>Fisher's LSD</i> pre-tone C vs PS		0,6493
				<i>Fisher's LSD</i> tone C vs PS		0,0243
Figure 1C	C=12 PS=10	freezing ratio	Unpaired t-test	<i>Fisher's LSD</i> post-tone C vs PS		0,489
				stress effect	t=2,918, df=20	0,0085
Figure 1D	C=12 PS=10	Freezing duration	2-way ANOVA with rm	block x stress effect	F (2, 40) = 6,683	0,0031
				block effect	F (1,449, 28,99) = 64,41	0,0001
				stress effect	F (1, 20) = 4,123	0,0558
				<i>Fisher's LSD</i> 0-2 C vs PS		0,0125
				<i>Fisher's LSD</i> 2-4 C vs PS		0,93
Figure 1E	C=12 PS=10	freezing duration	Unpaired t-test	<i>Fisher's LSD</i> 4-6 C vs PS		0,3583
				stress effect	t=2,809, df=20	0,0108
Figure 1F	C=12 PS=10	PTSD score	Unpaired t-test	stress effect	t=3,677, df=20	0,0015
Figure 2C	C=14 PS=12	BrdU-IR cell nb	Unpaired t-test	stress effect	t=2,100, df=24	0,0465
Figure 2D	C=4 PS=4	BrdU-cFos-IR cell (%)	Unpaired t-test	stress effect	t=0,5041, df=6	0,6322
Figure 3B	C-off = 12 C-on=10 PS-off=9 PS-on=9	Freezing duration	3-way ANOVA with rm	block effect	F (1,638, 58,98) = 18,87	<0,0001
				stress effect	F (1, 36) = 0,8420	0,3649
				light effect	F (1, 36) = 1,877	0,1791
				block x stress	F (2, 72) = 3,223	0,0456
				block x light	F (2, 72) = 2,501	0,0891
Figure 3C	C-off = 12 C-on=10 PS-off=9 PS-on=9	freezing ratio	2-way ANOVA	stress x light	F (1, 36) = 0,02343	0,8792
				block x stress x light	F (2, 72) = 5,802	0,0046
				stress effect	F (1, 36) = 9,182	0,0045
				light effect	F (1, 36) = 6,809	0,0131
				stress x light	F (1, 36) = 8,753	0,0054
Figure 3D	C-off = 12 C-on=10 PS-off=9 PS-on=9	Freezing duration	3-way ANOVA with rm	<i>Fisher's LSD</i> C-off vs PS-off		0,0001
				<i>Fisher's LSD</i> C-off vs C-on		0,7966
				<i>Fisher's LSD</i> C-off vs PS-on		0,763
				<i>Fisher's LSD</i> PS-off vs PS-on		0,0004
				<i>Fisher's LSD</i> PS-off vs C-on		0,0006
Figure 3E	C-off = 12 C-on=10 PS-off=9 PS-on=9	freezing duration	2-way ANOVA	<i>Fisher's LSD</i> C-on vs PS-on		0,9607
				block effect	F (1,490, 53,62) = 62,50	<0,0001
				stress effect	F (1, 36) = 8,628	0,0057
				light effect	F (1, 36) = 1,211	0,2784
				block x stress	F (2, 72) = 1,729	0,1848
Figure 3F	C-off = 12 C-on=10 PS-off=9 PS-on=9	PTSD score	2-way ANOVA	block x light	F (2, 72) = 1,287	0,2823
				stress x light	F (1, 36) = 3,137	0,085
				block x stress x light	F (2, 72) = 3,448	0,0371
				stress effect	F (1, 36) = 5,941	0,0199
				light effect	F (1, 36) = 0,4575	0,5031
Figure 3G	C-off = 12 C-on=10 PS-off=9 PS-on=9	GFP-IR cell nb	3-way ANOVA with rm	stress x light	F (1, 36) = 5,696	0,0224
				<i>Fisher's LSD</i> C-off vs PS-off		0,0013
				<i>Fisher's LSD</i> C-off vs C-on		0,2116
				<i>Fisher's LSD</i> C-off vs PS-on		0,2117
				<i>Fisher's LSD</i> PS-off vs PS-on		0,0377
Figure 3H	C-off = 12 C-on=10 PS-off=9 PS-on=9	GFP-IR cell nb	2-way ANOVA	<i>Fisher's LSD</i> PS-off vs C-on		0,0458
				<i>Fisher's LSD</i> C-on vs PS-on		0,9722
				stress effect	F (1, 36) = 8,458	0,0062
				light effect	F (1, 36) = 1,602	0,2137
				stress x light	F (1, 36) = 11,00	0,0021
Figure 3I	C-off = 12 C-on=10 PS-off=9 PS-on=9	GFP-IR cell nb	2-way ANOVA	<i>Fisher's LSD</i> C-off vs PS-off		<0,0001
				<i>Fisher's LSD</i> C-off vs C-on		0,1361
				<i>Fisher's LSD</i> C-off vs PS-on		0,2434
				<i>Fisher's LSD</i> PS-off vs PS-on		0,0064
				<i>Fisher's LSD</i> PS-off vs C-on		0,0038
Figure 3J	C-off = 12 C-on=10 PS-off=9 PS-on=9	GFP-IR cell nb	2-way ANOVA	<i>Fisher's LSD</i> C-on vs PS-on		0,7791
				section effect	F (4,757, 161,7) = 19,33	<0,0001
				stress effect	F (1, 36) = 0,3181	0,5762
				light effect	F (1, 36) = 0,1449	0,7057
				section x stress	F (11, 374) = 1,293	0,2262
Figure 3K	C-off = 12 C-on=10 PS-off=9 PS-on=9	GFP-IR cell nb	2-way ANOVA	section x light	F (11, 374) = 0,9693	0,474
				stress x light	F (1, 36) = 0,004149	0,949
				section x stress x light	F (11, 374) = 0,7097	0,7295
				stress effect	F (1, 36) = 1,023	0,3185
				light effect	F (1, 36) = 0,5020	0,4832
Figure 3L	C-off = 12 C-on=10 PS-off=9 PS-on=9	GFP-IR cell nb	2-way ANOVA	stress x light	F (1, 36) = 0,009697	0,9221

Supplementary Table 2: Statistical supplementary information

	Experiment 1				Experiment 2				Experiment 3			
	n	Gestation length (days)	mean pup /litter (nb)	M/M+F ratio	n	Gestation length (days)	mean pup /litter (nb)	M/M+F ratio	n	Gestation length (days)	mean pup /litter (nb)	M/M+F ratio
C	16	18,50 ± 0,08	4,75 ± 0,46	0,59 ± 0,07	20	18,79 ± 0,03	7,05 ± 0,38	0,42 ± 0,03	24	18 23 ± 0,07	7,16 ± 0,25	0,45 ± 0,03
PS	21	18,10 ± 0,06	5,29 ± 0,46	0,57 ± 0,06	22	18,24 ± 0,09	6,77 ± 0,35	0,48 ± 0,06	25	17 68 ± 0,13	5,28 ± 0,32	0,50 ± 0,05
unpaired t-test		t=4,160, df=35	t=0,8035, df=35	t=0,2773, df=35		t=5,747 df=40	t=0,5344 df=40	t=0,8999 df=40		t=3,595 df=47	t=4,430 df=47	t=0,9280 df=47
p value		0,0002	0,4271	0,7832		< 0,0001	0,596	0,3735		0,0008	< 0,0001	0,3581

References

- Abrous DN, Koehl M, Le Moal M (2005) Adult neurogenesis: From precursors to network and physiology. *Physiological Reviews* 85:523–569.
- Abrous DN, Koehl M, Lemoine M (2021) A Baldwin interpretation of adult hippocampal neurogenesis: from functional relevance to physiopathology. *Molecular Psychiatry* Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-021-01172-4>.
- Al Abed AS, Ducourneau EG, Bouarab C, Sellami A, Marighetto A, Desmedt A (2020) Preventing and treating PTSD-like memory by trauma contextualization. *Nature Communications* 11:1–9.
- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association.
- Apfel BA, Ross J, Hlavin J, Meyerhoff DJ, Metzler TJ, Marmar CR, Weiner MW, Schuff N, Neylan TC (2011) Hippocampal Volume Differences in Gulf War Veterans with Current Versus Lifetime Posttraumatic Stress Disorder Symptoms. *Biological Psychiatry* 69:541–548.
- Astur RS, Germain SAsT, Tolin D, Ford J, Russell D, Stevens M (2006) Hippocampus function predicts severity of post-traumatic stress disorder. *CyberPsychology & Behavior* 9:234–240.
- Belnoue L, Grosjean N, Ladevèze E, Abrous DN, Koehl M (2013) Prenatal Stress Inhibits Hippocampal Neurogenesis but Spares Olfactory Bulb Neurogenesis. *PLoS ONE* 8:1–9.
- Belnoue L, Malvaut S, Ladevèze E, Abrous DN, Koehl M (2016) Plasticity in the olfactory bulb of the maternal mouse is prevented by gestational stress. *Sci Rep* 6:37615.
- Besnard A, Sahay A (2021) Enhancing adult neurogenesis promotes contextual fear memory discrimination and activation of hippocampal-dorsolateral septal circuits. *Behavioural Brain Research* 399.
- Beydoun H, Saftlas AF (2008) Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review of recent evidence. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 22:438–466.
- Bomyea J, Risbrough V, Lang AJ (2012) A consideration of select pre-trauma factors as key vulnerabilities in PTSD. *Clinical Psychology Review* 32:630–641.
- Brady KT, Killeen TK, Brewerton T, Lucerini S (2000) Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 7:22–32.
- Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, Delaney RC, McCarthy G, Charney DS, Innis RB (1995) MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry* 152:973–981.
- Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Nazeer A, Khan S, Vaccarino LV, Soufer R, Garg PK, Ng CK, Staib LH, Duncan JS, Charney DS (2003) MRI and PET Study of Deficits in Hippocampal Structure and Function in Women With Childhood Sexual Abuse and Posttraumatic Stress Disorder. *American Journal of Psychiatry* 160:924–932.
- Brewin CR (2016) Coherence, disorganization, and fragmentation in traumatic memory reconsidered: A response to Rubin et al. (2016). *Journal of Abnormal Psychology* 125:1011–1017.
- Brewin CR, Burgess N (2014) Contextualisation in the revised dual representation theory of PTSD: A response to Pearson and colleagues. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 45:217–219.
- Brewin CR, Holmes EA (2003) Psychological theories of posttraumatic stress disorder. *Clinical Psychology Review* 23:339–376.
- Burghardt NS, Park EH, Hen R, Fenton AA (2012) Adult-born hippocampal neurons promote cognitive flexibility in mice. *Hippocampus* 22:1795–1808.
- Charil A, Laplante DP, Vaillancourt C, King S (2010) Prenatal stress and brain development. *Brain Research Reviews* 65:56–79.
- Clark C, Caldwell T, Power C, Stansfeld SA (2010) Does the influence of childhood adversity on psychopathology persist across the lifecourse? A 45-year prospective epidemiologic study. *Ann Epidemiol* 20:385–394.

- Clelland CD, Choi M, Romberg C, Clemenson GD, Fragniere A, Tyers P, Jessberger S, Saksida LM, Barker RA, Gage FH, Bussey TJ (2009) A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science* 325:210–213.
- Daskalakis NP, Bagot RC, Parker KJ, Vinkers CH, de Kloet ER (2013) The three-hit concept of vulnerability and resilience: toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology* 38:1858–1873.
- Denny CA, Kheirbek MA, Alba EL, Tanaka KF, Brachman RA, Laughman KB, Tamm NK, Turi GF, Losonczy A, Hen R (2014) Hippocampal memory traces are differentially modulated by experience, time, and adult neurogenesis. *Neuron* 83:189–201.
- Desmedt A, Marighetto A, Piazza PV (2015) Abnormal Fear Memory as a Model for Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry* 78:290–297.
- Drew LJ, Kheirbek MA, Luna VM, Denny CA, Cloyd MA, Wu MV, Jain S, Scharfman HE, Hen R (2016) Activation of local inhibitory circuits in the dentate gyrus by adult-born neurons. *Hippocampus* 26:763–778.
- Drew MR, Denny CA, Hen R (2010) Arrest of adult hippocampal neurogenesis in mice impairs single- but not multiple-trial contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience* 124:446–454.
- Dupret D, Revest J-M, Koehl M, Ichas F, De Giorgi F, Costet P, Abrous DN, Piazza PV (2008) Spatial Relational Memory Requires Hippocampal Adult Neurogenesis. *PLoS One* 3:e1959.
- Ehlers A, Hackmann A, Michael T (2004) Intrusive re-experiencing in post-traumatic stress disorder: phenomenology, theory, and therapy. *Memory* 12:403–415.
- Farina FR, Commins S (2016) Differential expression of immediate early genes Zif268 and c-Fos in the hippocampus and prefrontal cortex following spatial learning and glutamate receptor antagonism. *Behavioural Brain Research* 307:194–198.
- Garfinkel SN, Abelson JL, King AP, Sripada RK, Wang X, Gaines LM, Liberzon I (2014) Impaired contextual modulation of memories in PTSD: an fMRI and psychophysiological study of extinction retention and fear renewal. *J Neurosci* 34:13435–13443.
- Gillman MW (2005) Developmental Origins of Health and Disease. *N Engl J Med* 353:1848–1850.
- Glover V, O'Donnell KJ, O'Connor TG, Fisher J (2018) Prenatal maternal stress, fetal programming, and mechanisms underlying later psychopathology-A global perspective. *Dev Psychopathol* 30:843–854.
- Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS (2007) Early life events and their consequences for later disease: A life history and evolutionary perspective. *American Journal of Human Biology* 19:1–19.
- Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T (2010) A conceptual framework for the developmental origins of health and disease. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 1:6–18.
- Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC (2010) Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry* 67:113–123.
- Green MK, Rani CSS, Joshi A, Soto-Piña AE, Martinez PA, Frazer A, Strong R, Morilak DA (2011) Prenatal stress induces long term stress vulnerability, compromising stress response systems in the brain and impairing extinction of conditioned fear after adult stress. *Neuroscience* 192:438–451.
- Griffin WC, Skinner HD, Salm AK, Birkle DL (2003) Mild prenatal stress in rats is associated with enhanced conditioned fear. *Physiology & Behavior* 79:209–215.
- Gu Y, Arruda-Carvalho M, Wang J, Janoschka SR, Josselyn SA, Frankland PW, Ge S (2012) Optical controlling reveals time-dependent roles for adult-born dentate granule cells. *Nature Neuroscience* 15:1700–1706.
- Guilloux J-P, Seney M, Edgar N, Sibille E (2011) Integrated behavioral z-scoring increases the sensitivity and reliability of behavioral phenotyping in mice: relevance to emotionality and sex. *J Neurosci Methods* 197:21–31.
- Hayes JP, LaBar KS, McCarthy G, Selgrade E, Nasser J, Dolcos F, VISN 6 Mid-Atlantic MIRECC workgroup, Morey RA (2011) Reduced hippocampal and amygdala activity predicts memory distortions for trauma reminders in combat-related PTSD. *J Psychiatr Res* 45:660–669.

- Heim C, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB (1997) The Role of Early Adverse Life Events in the Etiology of Depression and Posttraumatic Stress Disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences* 821:194–207.
- Hernández-Mercado K, Zepeda A (2022) Morris Water Maze and Contextual Fear Conditioning Tasks to Evaluate Cognitive Functions Associated With Adult Hippocampal Neurogenesis. *Frontiers in Neuroscience* 15.
- Huckleberry KA, Shue F, Copeland T, Chitwood RA, Yin W, Drew MR (2018) Dorsal and ventral hippocampal adult-born neurons contribute to context fear memory. *Neuropsychopharmacology* 43:2487–2496.
- Huizink AC, de Rooij SR (2018) Prenatal stress and models explaining risk for psychopathology revisited: Generic vulnerability and divergent pathways. *Dev Psychopathol* 30:1041–1062.
- Ikrar T, Guo N, He K, Besnard A, Levinson S, Hill A, Lee HK, Hen R, Xu X, Sahay A (2013) Adult neurogenesis modifies excitability of the dentate gyrus. *Frontiers in Neural Circuits* 7:1–15.
- Imayoshi I, Sakamoto M, Ohtsuka T, Takao K, Miyakawa T, Yamaguchi M, Mori K, Ikeda T, Itohara S, Kageyama R (2008) Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nature Neuroscience* 11:1153–1161.
- Kaouane N, Porte Y, Vallée M, Brayda-Bruno L, Mons N, Calandreau L, Marighetto A, Piazza PV, Desmedt A (2012) Glucocorticoids can induce PTSD-like memory impairments in mice. *Science* 335:1510–1513.
- Kessler RC et al. (2017) Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *European Journal of Psychotraumatology* 8.
- Kilpatrick DG, Resnick HS, Milanak ME, Miller MW, Keyes KM, Friedman MJ (2013) National Estimates of Exposure to Traumatic Events and PTSD Prevalence Using DSM-IV and DSM-5 Criteria. *Journal of Traumatic Stress* 26:537–547.
- Koehl M, Lemaire V, Le Moal M, Abrous DN (2009) Age-dependent effect of prenatal stress on hippocampal cell proliferation in female rats. *European Journal of Neuroscience* 29:635–640.
- Koehl M, Lemaire V, Vallée M, Abrous N, Piazza PV, Mayo W, Maccari S, le Moal M (2001) Long term neurodevelopmental and behavioral effects of perinatal life events in rats. *neurotox res* 3:65–83.
- Kumar D et al. (2020) Sparse Activity of Hippocampal Adult-Born Neurons during REM Sleep Is Necessary for Memory Consolidation. *Neuron* 107:552–565.e10.
- Lemaire V, Koehl M, Le MM, Abrous DN (2000) Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *ProcNatlAcadSciUSA* 97:11032–11037.
- Liberzon I, Abelson JL (2016) Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuron* 92:14–30.
- Logue MW et al. (2018) Smaller Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder: A Multisite ENIGMA-PGC Study: Subcortical Volumetry Results From Posttraumatic Stress Disorder Consortia. *Biological Psychiatry* 83:244–253.
- Lucassen PJ, Bosch OJ, Jousma E, Krömer SA, Andrew R, Seckl JR, Neumann ID (2009) Prenatal stress reduces postnatal neurogenesis in rats selectively bred for high, but not low, anxiety: possible key role of placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *Eur J Neurosci* 29:97–103.
- Luna VM, Anacker C, Burghardt NS, Khandaker H, Andreu V, Millette A, Leary P, Ravenelle R, Jimenez JC, Mastrodonato A, Denny CA, Fenton AA, Scharfman HE, Hen R (2019) Adult-born hippocampal neurons bidirectionally modulate entorhinal inputs into the dentate gyrus. *Science* 364:578–583.
- Mandyam CD, Crawford EF, Eisch AJ, Rivier CL, Richardson HN (2008) Stress experienced in utero reduces sexual dichotomies in neurogenesis, microenvironment, and cell death in the adult rat hippocampus. *DevNeurobiol* 68:575–589.
- McHugh SB, Lopes-dos-Santos V, Gava GP, Hartwich K, Tam SKE, Bannerman DM, Dupret D (2022) Adult-born dentate granule cells promote hippocampal population sparsity. *Nature Neuroscience* 25:1481–1491.
- McLaughlin KA, Greif Green J, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC (2012) Childhood adversities and first onset of psychiatric disorders in a national sample of US adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 69:1151–1160.
- Mehta D, Binder EB (2012) Gene × environment vulnerability factors for PTSD: The HPA-axis. *Neuropharmacology* 62:654–662.

Milad MR, Pitman RK, Ellis CB, Gold AL, Shin LM, Lasko NB, Zeidan MA, Handwerker K, Orr SP, Rauch SL (2009) Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 66:1075–1082.

Morley-Fletcher S, Darnaudery M, Koehl M, Casolini P, Van Reeth O, Maccari S (2003) Prenatal stress in rats predicts immobility behavior in the forced swim test: Effects of a chronic treatment with tianeptine. *Brain Research* 989:246–251.

Niibori Y, Yu TS, Epp JR, Akers KG, Josselyn SA, Frankland PW (2012) Suppression of adult neurogenesis impairs population coding of similar contexts in hippocampal CA3 region. *Nature Communications* 3:4–10.

Ortega-Martínez S (2015) Influences of prenatal and postnatal stress on adult hippocampal neurogenesis: The double neurogenic niche hypothesis. *Behavioural Brain Research* 281:309–317.

Ortega-Martínez S (2015) Influences of prenatal and postnatal stress on adult hippocampal neurogenesis: the double neurogenic niche hypothesis. *BehavBrain Res* 281:309–317.

Parylak SL, Qiu F, Linker SB, Gallina IS, Lim CK, Preciado D, McDonald AH, Zhou X, Gage FH (2023) Neuronal activity-related transcription is blunted in immature compared to mature dentate granule cells. *Hippocampus* 33:412–423.

Rajendran S, Ml K, Ladeveze E, Dn A, Koehl M (2022) Prenatal stress programs behavioral pattern separation in adult mice. *bioRxiv Neuroscience*:1–17.

Sadler TR, Nguyen PT, Yang J, Givrad TK, Mayer EA, Maarek J-MI, Hinton DR, Holschneider DP (2011) Antenatal maternal stress alters functional brain responses in adult offspring during conditioned fear. *Brain Research* 1385:163–174.

Saxe MD, Battaglia F, Wang J-W, Malleret G, David DJ, Monckton JE, Garcia ADR, Sofroniew MV, Kandel ER, Santarelli L, Hen R, Drew MR (2006) Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:17501–17506.

Schwabe L, Bohbot VD, Wolf OT (2012) Prenatal stress changes learning strategies in adulthood. *Hippocampus* 22:2136–2143.

Shires KL, Aggleton JP (2008) Mapping immediate-early gene activity in the rat after place learning in a water-maze: the importance of matched control conditions. *Eur J Neurosci* 28:982–996.

Shors TJ, Townsend DA, Zhao M, Kozorovitskiy Y, Gould E (2002) Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning. *Hippocampus* 12:578–584.

Toni N, Schinder AF (2015) Maturation and Functional Integration of New Granule Cells into the Adult Hippocampus. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 8:a018903.

Tronel S, Belnoue L, Grosjean N, Revest JM, Piazza PV, Koehl M, Abrous DN (2012) Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination. *Hippocampus* 22:292–298.

Valle M, Mayo W, Moal ML, Maccari S (1997) Prenatal Stress Induces High Anxiety and Postnatal Handling Induces Low Anxiety in Adult Offspring : Correlation with Stress- Induced Corticosterone Secretion. 17:2626–2636.

Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM (2009) Developmental Origins of Health and Disease: Brief History of the Approach and Current Focus on Epigenetic Mechanisms. *Semin Reprod Med* 27:358–368.

Weinstock M (2008) The long-term behavioural consequences of prenatal stress. 32:1073–1086.

Wilson CA, Vazdarjanova A, Terry AV (2013) Exposure to variable prenatal stress in rats: Effects on anxiety-related behaviors, innate and contextual fear, and fear extinction. *Behavioural Brain Research* 238:279–288.

Winocur G, Wojtowicz JM, Sekeres M, Snyder JS, Wang S (2006) Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function. *Hippocampus* 16:296–304.

Wojtowicz JM, Askew ML, Winocur G (2008) The effects of running and of inhibiting adult neurogenesis on learning and memory in rats. *Eur J Neurosci* 27:1494–1502.

Wu MV, Sahay A, Duman RS, Hen R (2015) Functional Differentiation of Adult-Born Neurons along the Septotemporal Axis of the Dentate Gyrus. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7:a018978.

- Yehuda R, Flory JD, Pratchett LC, Buxbaum J, Ising M, Holsboer F (2010) Putative biological mechanisms for the association between early life adversity and the subsequent development of PTSD. *Psychopharmacology* 212:405–417.
- Zhang J, Tan Q, Yin H, Zhang X, Huan Y, Tang L, Wang H, Xu J, Li L (2011) Decreased gray matter volume in the left hippocampus and bilateral calcarine cortex in coal mine flood disaster survivors with recent onset PTSD. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 192:84–90.
- Zhuo J-M, Tseng H-A, Desai M, Bucklin ME, Mohammed AI, Robinson NT, Boyden ES, Rangel LM, Jasanoff AP, Gritton HJ, Han X (2016) Young adult born neurons enhance hippocampal dependent performance via influences on bilateral networks. *Elife* 5:e22429.
- Zuena AR, Mairesse J, Casolini P, Cinque C, Alemà GS, Morley-Fletcher S, Chiodi V, Spagnoli LG, Gradini R, Catalani A, Nicoletti F, Maccari S (2008) Prenatal restraint stress generates two distinct behavioral and neurochemical profiles in male and female rats. *PLoS One* 3:e2170.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Résultats principaux

Dans le contexte de cette thèse, nous avons sondé la dynamique complexe reliant le stress prénatal (SP), les neurones nouvellement générés à l'âge adulte (N-adu) dans l'hippocampe, et la formation d'une mémoire traumatique pathologique, analogue à celle observée chez les patients atteints de PTSD, en employant un modèle murin simulant cette condition. Nos recherches ont mené à trois révélations majeures qui élargissent notre compréhension des mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent la mémoire traumatique et le PTSD. En premier lieu, nos données démontrent que les N-adu, en raison de leur plasticité unique, contribuent à l'élaboration de réponses émotionnelles et cognitives appropriées face à des expériences traumatiques, mettant en lumière leur rôle potentiel dans le développement ou la modulation d'une forme de mémoire pathologique associée au PTSD. Dans un second temps, nous avons observé que le stress prénatal entraîne une diminution des compétences en matière de séparation de pattern, une fonction cognitivement exigeante largement influencée par les N-adu. Cette altération pourrait contribuer à la genèse de réponses maladaptatives en cas de stress ou de trauma ultérieur, un mécanisme également pertinent dans le cadre du PTSD. Enfin, les résultats obtenus lors de ces deux premiers axes nous ont incités à examiner l'effet du SP sur la vulnérabilité à développer une mémoire de type PTSD, ce qui nous a permis de mettre en évidence que le SP est à l'origine d'une vulnérabilité à développer une mémoire traumatique à la suite d'un évènement stressant subi à l'âge adulte. Les N-adu pourraient jouer un rôle dans cette vulnérabilité puisque leur stimulation prévient l'apparition d'une mémoire pathologique au profit d'une mémoire adaptative chez les souris ayant été exposées à un SP, même si un lien causal reste encore à démontrer.

Le rôle des N-adu dans la mémoire traumatique

Le résultat le plus marquant de notre étude est probablement la mise en évidence de l'implication des N-adu dans la formation d'une mémoire de peur adaptative ou pathologique. Comme évoqué au sein de l'introduction, lors d'un épisode fortement chargé émotionnellement, certains individus établissent une mémoire atypique, caractérisée par une hypermnésie pour certains stimuli sensoriels ou émotionnels de l'évènement aversif et une amnésie relative au contexte global entourant cet évènement. Le souvenir traumatique se retrouve alors décontextualisé et ne peut s'intégrer correctement à la mémoire autobiographique de l'individu, menant au rappel et à la reviviscence involontaire de l'évènement, notamment au travers de flashbacks, dans des contextes désormais sécurisés. Cette mémoire inadaptée est typiquement identifiée chez les patients souffrant de PTSD, bien que ses fondements neurobiologiques demeurent peu explorés. Plus spécifiquement, bien que cette défaillance de contextualisation ait été suggérée par plusieurs auteurs comme étant centrale à la

pathologie (Brewin and Burgess, 2014; Desmedt *et al.*, 2015a; Liberzon and Abelson, 2016), les données de la littérature tendent souvent à se focaliser sur l'aspect hypermnésique.

Ici, en utilisant un modèle permettant de simuler et d'évaluer directement les deux facettes de cette mémoire traumatique, nous avons analysé l'impact d'une inhibition et d'une activation des N-adu immatures (6 semaines) par optogénétique. Nos données révèlent d'une part que ces neurones sont nécessaires pour la formation d'une mémoire de peur adaptée, puisque leur inhibition entraîne l'apparition d'une mémoire de peur de type PTSD dans des conditions basales qui, sans cette manipulation, n'entraînent pas un tel profil. D'autre part, leur activation dans des conditions « traumatiques » permet de prévenir l'apparition de cette mémoire pathologique, au profit d'une mémoire de peur adaptée, tandis que cette même manipulation n'a aucun effet dans des conditions basales. Notre étude est pionnière dans l'évaluation de l'implication des N-adu dans un tel modèle de mémoire de peur, bien que nos découvertes s'alignent en partie avec de nombreuses études antérieures ayant examiné le rôle de ces neurones dans la mémoire contextuelle en utilisant des tâches de conditionnement classique (Hernández-Mercado and Zepeda, 2021). Bien que l'implication des N-adu dans la séparation de pattern et la discrimination contextuelle soit largement reconnue, leur rôle spécifique dans l'encodage, la consolidation et/ou le rappel des éléments contextuels présente des nuances, comme discuté dans l'introduction. Généralement, deux interrogations sont explorées dans diverses études : les N-adu sont-ils nécessaires pour la formation d'un souvenir contextuel précis, et sont-ils suffisants pour améliorer la précision de cette mémoire contextuelle ? Il est important de souligner que nous parlons ici de précision, car même en l'absence de neurogenèse adulte, le conditionnement contextuel demeure possible. La nécessité est en général évaluée par la mesure des conséquences d'une diminution, suppression ou inhibition de ces neurones sur la mémoire contextuelle. Alors que certaines recherches ont rapporté une diminution de la mémoire de peur (Saxe *et al.*, 2006; Imayoshi *et al.*, 2008), d'autres n'ont pas pu mettre en évidence un effet significatif sur cette mémoire (Dupret *et al.*, 2008; Tronel *et al.*, 2012), soulignant l'importance de conditions spécifiques pour lesquelles le conditionnement contextuel reposerait sur les N-adu. Une implication spécifique des N-adu lorsque l'intervalle entre le début du conditionnement et le premier choc est court (Denny *et al.*, 2012) ou encore lorsque le conditionnement se fait avec un seul mais pas plusieurs chocs (Drew *et al.*, 2010) ont pu être mis en avant. Concernant ce dernier point, notre étude était basée sur un conditionnement impliquant deux chocs mais nous avons tout de même constaté la nécessité des N-adu pour la formation adéquate d'une mémoire contextuelle. De manière similaire, d'autres recherches ont également observé un effet néfaste de la réduction de la neurogenèse adulte avant un conditionnement avec plusieurs chocs (Saxe *et al.*, 2006; Imayoshi *et al.*, 2008). Pour expliquer ces

potentielles différences, Drew *et al.*, ont proposé que lorsque la difficulté s'intensifie, par exemple lorsque le contexte à encoder est saturé d'indices, l'acquisition ne se ferait correctement qu'avec une durée d'exposition suffisamment longue ou avec un nombre de chocs important (Drew *et al.*, 2010). La suppression ou l'inhibition des N-*adu* dans ces conditions entraverait la formation d'un souvenir précis de ce contexte. De manière intéressante, notre étude, à l'instar de celles ayant montré un rôle des N-*adu* après un conditionnement avec plusieurs chocs (Saxe *et al.*, 2006; Imayoshi *et al.*, 2008), repose sur l'utilisation d'une cage de conditionnement transparente, donnant accès aux nombreux indices présents dans la pièce expérimentale, expliquant l'implication des N-*adu* même avec plusieurs chocs. En somme, nos découvertes dans ce paradigme concordent avec une majorité de données de la littérature, suggérant l'importance des N-*adu* pour la formation d'une mémoire contextuelle précise et adaptée.

Nos données suggèrent des résultats différents pour l'effet de l'activation des N-*adu* sur la mémoire contextuelle. Plus précisément, elles indiquent que cette activation améliore la mémoire contextuelle en situation traumatique, sans toutefois exercer une influence significative en condition basale. Ce dernier résultat contraste avec une étude antérieure dans laquelle une réduction de la mémoire contextuelle a été observée après stimulation des N-*adu* (âgés de 6 semaines également) pendant le conditionnement (Danielson *et al.*, 2016). Il va également à l'encontre d'une étude dans laquelle la stimulation des neurones granulaires du gyrus dorsal, indépendamment de leur origine ontogénétique, entraîne une altération de la mémoire contextuelle (Kheirbek *et al.*, 2013). Cette observation n'est pas dénuée de sens, dans la mesure où l'activation d'une population de neurones dans un circuit déjà « calibré » pour répondre adéquatement pourrait perturber le réseau. Néanmoins, dans notre étude, à deux reprises (étude 1 et étude 3), la stimulation de ces N-*adu* n'a pas altéré la mémoire contextuelle dans des conditions basales (injection d'une solution véhicule dans l'étude 1 et souris non stressées pour l'étude 3). Outre les différences liées au protocole de conditionnement, et notamment le nombre de chocs employés lors du conditionnement (deux dans notre étude et un dans les études citées), une explication plus plausible réside dans le nombre de neurones stimulés. En effet, dans ces études antérieures, des souris transgéniques sont employées, permettant l'expression des opsines dans un plus grand nombre de neurones que dans notre étude reposant sur l'utilisation de rétrovirus. Dans ces conditions, il est probable que l'activation d'une portion plus restreinte de N-*adu* n'ait pas un impact significatif sur la mémoire contextuelle testée dans nos conditions. Par conséquent, il serait d'un grand intérêt de poursuivre nos investigations en ciblant une population de N-*adu* plus étendue, afin d'évaluer si une altération de la mémoire contextuelle serait alors observée dans notre paradigme expérimental.

De manière remarquable, l'activation des N-adu améliore non seulement la mémoire contextuelle dans ces conditions traumatiques, mais modifie également la réponse à un élément saillant, prévenant ainsi le profil mnésique de type PTSD. Ces découvertes s'inscrivent dans la continuité d'une étude récente utilisant le même paradigme, qui a démontré le rôle causal de l'amnésie contextuelle dans l'apparition de l'hypermnésie sensorielle/émotionnelle (Al Abed *et al.*, 2020). Plus précisément, l'activation du CA1 dorsal ou la réexposition à tous les éléments du contexte de conditionnement, excepté les chocs, permettent également de prévenir l'apparition de profil de mémoire pathologique dans des conditions traumatiques. Cette preuve de concept tire en réalité ses bases dans de nombreuses études montrant un rôle de l'hippocampe non seulement dans la mémoire contextuelle, mais également dans la sélection du stimulus prédictif lors d'un conditionnement (Desmedt *et al.*, 2015b). Plus particulièrement, lors d'un conditionnement, la neurotransmission entre l'hippocampe et le septum latéral, d'une part, et entre l'hippocampe et l'amygdale, d'autre part, joue un rôle crucial dans la modulation de la sélection du contexte ou d'un stimulus saillant en tant que prédicteur du stimulus aversif (Calandreau *et al.*, 2005, 2006, 2010). Ainsi, l'hippocampe ne se limite pas à la création d'une représentation mnésique du contexte, mais semble également exercer un rôle modulateur dans ce processus, participant ainsi à la régulation des réponses mnésiques par une influence directe sur l'amygdale. Des études supplémentaires seront nécessaires pour comprendre l'influence de l'activation des N-adu sur cette interaction entre hippocampe et amygdale.

En résumé, ces travaux de thèse offrent une preuve comportementale solide de l'implication des N-adu dans la résilience à développer une mémoire de type PTSD à la suite d'un événement traumatique. Notamment, cette preuve a été observée dans deux modèles distincts : l'un caractérisé par une induction « expérimentale » de la mémoire traumatique par une injection de corticostérone, et l'autre par une vulnérabilité « intrinsèque » déclenchée par un stress prénatal. Ces résultats soulignent la robustesse de nos conclusions et ouvrent de nouvelles perspectives pour la compréhension des mécanismes sous-jacents de la mémoire traumatique.

Moduler artificiellement l'activité des néo-neurones

Nos résultats comportementaux suggèrent un potentiel effet de la manipulation des N-adu sur l'activité du gyrus denté et de l'hippocampe en premier lieu, mais également d'autres structures comme l'amygdale. Afin de comprendre plus précisément les mécanismes mis en jeu lors de l'activation ou l'inhibition des N-adu, il apparaît important de comprendre comment ces neurones interagissent fonctionnellement. Pour rappel, nous avons ciblé une population de N-adu immatures (6 semaines), puisqu'ils présentent, durant cette période critique, des propriétés remarquables, avec notamment une

augmentation de la plasticité synaptique et de l'excitabilité intrinsèque comparé aux neurones matures du gyrus denté (Snyder *et al.*, 2001; Ge *et al.*, 2007; Marín-Burgin *et al.*, 2012). Comme décrit dans l'introduction, il est aujourd'hui établi que le rôle des N-adu passe essentiellement par la modulation de l'activité des neurones granulaires matures du gyrus denté. Ces N-adu auraient notamment une influence inhibitrice sur les neurones matures, par des contacts directs et indirects (**Figure 15a**). A mesure que leur axone se développe, ces neurones établissent en effet des contacts synaptiques avec les interneurons du hile et du gyrus, afin d'inhiber indirectement les neurones granulaires matures (*feedback inhibition*) (Faulkner *et al.*, 2008; Toni *et al.*, 2008; Drew *et al.*, 2016). De manière remarquable, ces N-adu forment également des connexions directes et transitoires avec les neurones granulaires matures (Vivar *et al.*, 2012; Luna *et al.*, 2019). Ces connexions glutamatergiques semblent capables de moduler l'activité des neurones matures de manière bidirectionnelle (Luna *et al.*, 2019). Plus précisément, ces connexions sont inhibitrices en réponses à des inputs en provenance du cortex entorhinal latéral (via un effet passant par les récepteurs glutamatergiques métabotropique de type II, mGluR-II) alors qu'elles sont excitatrices en réponse à des inputs en provenance du cortex entorhinal médian (via une action directe sur les récepteurs NMDA). Même si la nature exacte des informations transmises par le cortex entorhinal médian (CEM) et latéral (CEL) fait encore débat, il est généralement admis que le CEM transmet les informations spatiales, relative à une position dans l'espace tandis que le CEL transmet principalement des informations relatives aux indices sensoriels et aux objets/items, le tout contribuant à une représentation contextuelle globale (Nilssen *et al.*, 2019). A cette complexité s'ajoute une nouvelle étude très récente soulignant la contribution des N-adu aux changements de fréquences de décharge (remapping) des neurones granulaires matures (Tuncdemir *et al.*, 2023). En particulier, il a été observé que certains neurones du gyrus répondent plus particulièrement aux changements de localisation spatiale - ces neurones correspondent donc aux cellules de lieu (place cells) retrouvées dans tout l'hippocampe -, tandis que d'autres répondent préférentiellement aux indices sensoriels - ces neurones correspondent à des cellules-indices (cue cells) (Tuncdemir *et al.*, 2022). D'un côté les cellules de lieu sont responsable d'encoder les informations spatiales par un changement complet de leur champ de lieu (*place field*) lorsqu'un nouvel environnement est exploré (*i.e.* une cellule active pour une localisation dans un environnement A peut être inactive pour cette localisation dans un environnement B, et l'ensemble de ces phénomènes se traduit donc par une modification globale des décharges de ces cellules de lieu, ou *global remapping*). De l'autre côté, les changements d'indices sont encodés au niveau des cellules-indices par un changement de la fréquence de décharge (*i.e.* en réponse à deux indices différents, une même cellule va avoir une fréquence de décharge différente ou *rate remapping*). Il a ainsi été observé que les N-adu permettaient de faciliter ces phénomènes de global remapping et de rate remapping via les contacts directs qu'ils établissent

respectivement avec les cellules de lieu et les cellules indices, le tout permettant d'établir une représentation contextuelle précise et d'éviter les phénomènes de généralisation (Tuncdemir *et al.*, 2023). En somme, les relations complexes qui unissent N-adu et neurones granulaires matures commencent à peine à être démêlées. Dans le cadre d'études comme la nôtre où l'activité des N-adu est modifiée artificiellement, une exploration plus poussée de l'impact fonctionnel de ces modifications sur le réseau local sera nécessaire.

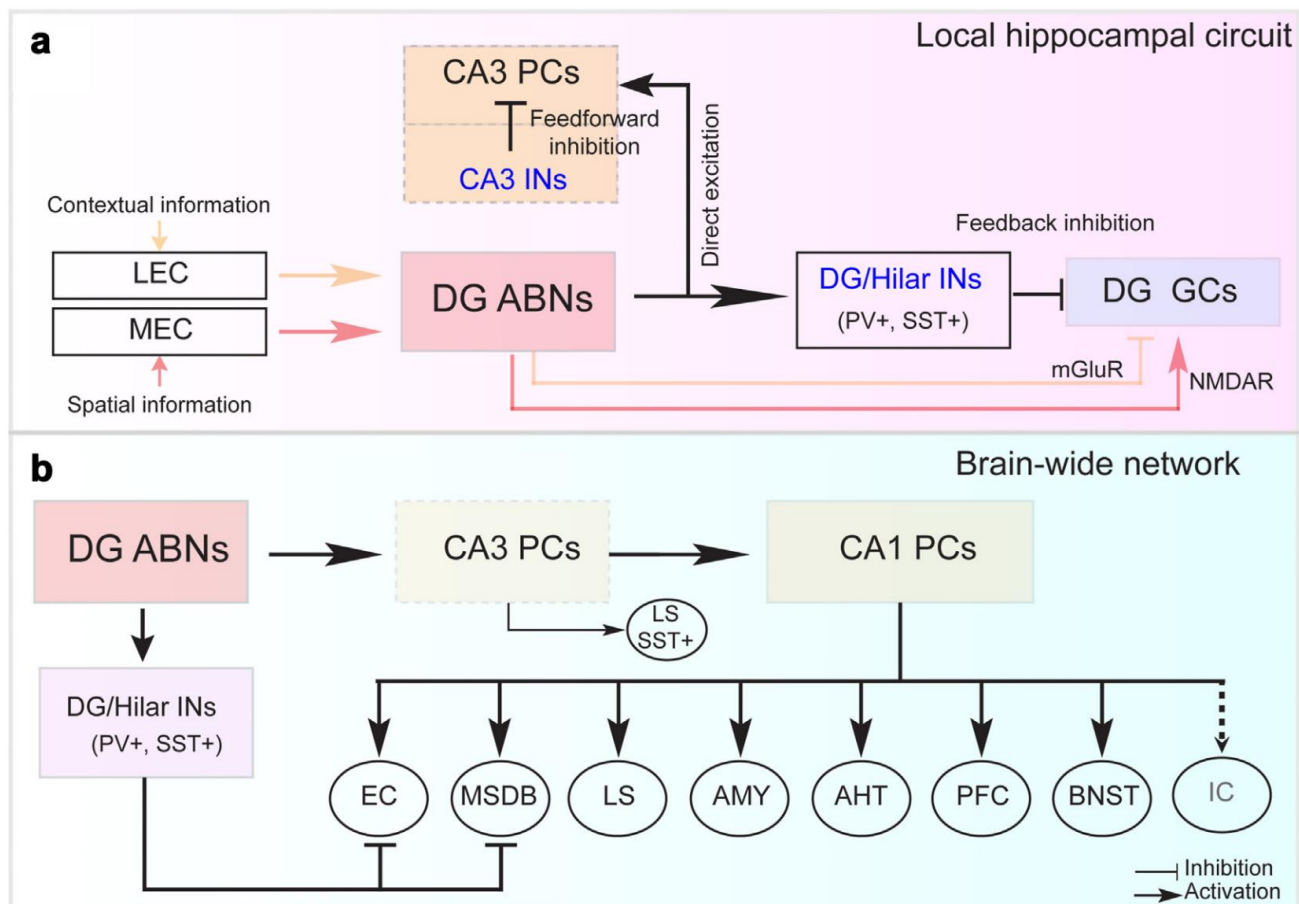


Figure 15 Modulation de l'activité des régions locales et étendues par les neurones granulaires nés à l'âge adulte

(a) Modulation de l'activité hippocampique locale par les N-adu (DG ABNs). Les N-adu forment des connexions synaptiques directes et indirectes (via les interneurons du gyrus et du hile) afin de moduler l'activité des neurones granulaires matures (DG GCs). En parallèle à cela, ces N-adu forment également des connexions avec les interneurons et les cellules pyramidales du CA3, permettant respectivement d'inhiber (feedforward inhibition) ou d'activer cette structure. (b) Exemple des régions sur lesquelles les N-adu peuvent avoir une influence fonctionnelle indirecte, via un recrutement des interneurons du gyrus et du hile d'une part, et via le recrutement du CA3 et du CA1 d'autre part. Ces régions sont données à titre d'exemple et il n'est pas exclu que d'autres structures soient également concernées. DG: dentate gyrus, LS: lateral septum, LEC: lateral entorhinal cortex, MEC: medial entorhinal cortex, EC: entorhinal cortex, MSDB: medial septum/diagonal band of Broca, AHT: anterior hypothalamus, AMY: amygdala, PFC: prefrontal cortex, BNST: bed nucleus of the stria terminalis, IC: insular cortex, ABNs: adult-born neurons, GCs: granule cells, IN: interneurons, PCs: pyramidal cells, PV: parvalbumin, SST: somatostatin. Extrait de (Li *et al.*, 2023)

Par ailleurs, et de manière tout aussi intéressante, moduler l'activité de ces N-adu a également un impact fonctionnel plus large, au niveau de l'hippocampe dans un premier temps, mais également au niveau de régions plus étendues (**Figure 15b**). En effet, comme détaillé dans l'introduction, s'il est parfaitement établi qu'une modification de l'activité (ou du nombre) des N-adu a un impact sur l'activité du CA3 et du CA1 (Niibori *et al.*, 2012; Berdugo-Vega *et al.*, 2020; Evans *et al.*, 2022), de plus en plus d'études mettent en avant une modification de l'activité de certaines régions connectées à l'hippocampe suite à ces manipulations (Zhuo *et al.*, 2016; Martínez-Canabal *et al.*, 2019; Besnard and Sahay, 2021). De manière remarquable, cet effet ne s'arrête pas aux régions directement connectées à l'hippocampe, puisqu'une étude récente suggère qu'une réduction d'un relativement petit nombre de N-adu entraîne une diminution de la connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe et l'insula, deux régions qui ne sont *a priori* pas anatomiquement connectées (Bao *et al.*, 2020).

Ces découvertes fascinantes confirment la nécessité dans nos études d'explorer plus en détail l'impact de nos manipulations optogénétiques sur l'activité du réseau cérébral dans notre paradigme expérimental. En ce sens, une cartographie de l'activité cérébrale complète ainsi qu'une analyse de la connectivité fonctionnelle est en cours et devrait nous permettre d'affiner notre compréhension des effets comportementaux observés.

Le stress prénatal comme facteur de vulnérabilité à la mémoire traumatique

Le stress prénatal (SP) est associé à une réduction de la neurogenèse hippocampique tout au long de la vie (Lemaire *et al.*, 2000; Belnoue *et al.*, 2013). En parallèle, de nombreuses altérations comportementales ont été recensées, dont certaines ont été reliées à ce déficit de neurogénèse (Lemaire *et al.*, 2000). Néanmoins l'effet de ce stress sur la séparation de pattern à l'âge adulte n'avait, de manière surprenante, jamais été évaluée. La deuxième étude de cette thèse a ainsi permis de mettre en évidence une réduction de la discrimination dans deux tâches comportementales reflétant les capacités de séparation de pattern. Cette altération est probablement liée à la réduction du nombre de néo-neurones observée dans le cadre du SP, même si notre étude ne permet pas de mettre en évidence un lien causal. De manière intéressante, augmenter artificiellement la neurogenèse hippocampique suffit à améliorer les capacités de séparation de pattern chez des souris non stressées (Sahay *et al.*, 2011; Besnard and Sahay, 2021). Une approche future pourrait donc consister, dans notre cas, à évaluer si l'altération de la séparation de pattern persiste chez les souris stressées après une augmentation artificielle de la neurogenèse à un niveau comparable à celui des souris contrôles, ce qui permettrait de souligner cette interdépendance entre séparation de pattern et neurogenèse adulte dans le cadre du

SP. La séparation de pattern reflétant la capacité à encoder des expériences similaires de façon distincte, un déficit de ce mécanisme pourrait conduire à la surgénéralisation de la peur observée dans le PTSD mais également dans de nombreux troubles anxieux (Kheirbek *et al.*, 2012; Besnard and Sahay, 2016). Cela nous a tout naturellement amené à évaluer l'impact du SP sur le développement d'une mémoire traumatique en utilisant le même paradigme que précédemment et l'implication que pouvaient avoir ces N-adu dans le phénotype observé.

L'effet du stress prénatal sur la programmation psychopathologique est bien établi chez l'humain, où un faible poids à la naissance, souvent utilisé comme indicateur d'un environnement utérin défavorable, a été associé à une augmentation des troubles de l'attention, de la schizophrénie, des troubles anxieux et dépressifs, ainsi qu'à une vulnérabilité accrue au PTSD (Famularo and Fenton, 1994; Cannon *et al.*, 2002; Räikkönen *et al.*, 2008; Lahti *et al.*, 2009). Néanmoins, notre étude est la première à proposer un modèle animal de vulnérabilité à la mémoire traumatique, permettant ainsi d'explorer ses bases neurobiologiques, ce qui est difficile à réaliser chez l'humain. Chez les souris exposées au SP, nous avons observé un profil de mémoire typique du PTSD post-conditionnement après exposition préalable à un stress d'intensité modérée. Cette approche visant à augmenter la charge allostatique à l'âge adulte place les souris SP dans une situation de stress cumulatif permettant de révéler une vulnérabilité latente (McEwen, 2003). Le choix de ce protocole s'inspire d'observations réalisées lors de notre étude sur la séparation de pattern (étude 2). Au cours de la tâche de discrimination contextuelle, les souris étaient soumises à un protocole de conditionnement contextuel, et leur mémoire testée par la suite dans ce contexte, dans un contexte similaire et dans un contexte différent. Dans ce modèle, bien que le SP induise une altération de la discrimination des contextes similaires, leur réponse de peur au contexte d'origine était inaltérée, suggérant que les souris SP ne présentent pas de déficit de mémoire contextuelle en conditions basales. Par conséquent, afin de révéler une susceptibilité/vulnérabilité latente, nous avons introduit un « challenge » pré-conditionnement. Cette approche s'inscrit ainsi dans le cadre du modèle de stress cumulatif, aussi nommé « diathèse-stress » ou « multi-hit hypothesis », qui repose sur l'idée que si une accumulation d'événements stressants survenant au cours de la vie (de la période prénatale jusqu'à l'âge adulte) dépasse un certain seuil, le risque de développer différentes pathologies psychiatriques est augmenté (McEwen, 2003; Daskalakis *et al.*, 2013a; Slopen *et al.*, 2018). En plus de l'interaction entre les événements de vie précoce et adulte, d'autres facteurs, notamment génétiques, jouent un rôle dans l'explication de l'émergence de ces pathologies lorsque le stress s'accumule (Belsky and Pluess, 2009; Daskalakis *et al.*, 2013a). Notons cependant que dans le cadre de notre étude, nous ne pouvons pas tirer de conclusions définitives concernant une éventuelle interaction entre le stress prénatal (SP) et le stress à

l'âge adulte. Pour évaluer pleinement cette interaction, il serait nécessaire de déterminer l'effet du SP seul sur l'émergence d'un phénotype de type PTSD. Néanmoins, nos données permettent de conclure que le stress léger seul avant conditionnement n'a pas d'effet sur le développement de la mémoire de peur puisque les souris du groupe témoin, exposées également à cet événement stressant, développent une mémoire de peur normale. Ainsi, l'exposition de souris SP à ce paradigme sans stress préalable nous permettra de déterminer si le SP seul est suffisant pour induire cette vulnérabilité ou si cette prédisposition résulte d'une surcharge allostatique. De la même manière, l'exposition à un protocole de conditionnement contextuel « classique » avec l'introduction d'un événement stressant au préalable nous permettra éventuellement de souligner l'importance de cette « accumulation » d'événements stressants dans l'apparition de comportements pathologiques. En résumé et malgré ces incertitudes qui devront être résolues par de nouvelles études, nos résultats montrent que le SP induit une prédisposition au développement de troubles mnésiques similaires à ceux observés dans le PTSD.

Dans notre première étude, nous avons démontré que l'activation des N-adu lors du conditionnement favorisait la résilience à la formation d'une mémoire de type PTSD lorsque des conditions traumatiques étaient induites par injection de corticostérone. Par conséquent, nous avons poursuivi notre projet en examinant l'impact de cette activation dans le contexte de la vulnérabilité associée au stress prénatal. De manière intéressante, cette activation a de nouveau rétabli une mémoire de peur normale chez les souris exposées au SP, tandis qu'elle n'a eu aucun effet sur les souris témoins, confirmant ainsi nos premières observations. A nouveau, il reste à démontrer qu'une altération de l'activité des N-adu durant le conditionnement est causalement impliquée dans l'apparition de la mémoire pathologique dans ce modèle. Actuellement, nos résultats préliminaires ne suggèrent pas de différences d'activité des N-adu entre les souris exposées au SP et les souris témoins au moment du conditionnement. Cette observation est discutée plus en détail dans le chapitre 3 mais pourrait reposer 1) sur le fait que les N-adu présentent de base une activité éparse (~1% de N-adu marqués activés), dure à capturer par nos méthodes de marquage immunohistochimique, et/ou 2) sur le fait que les N-adu immatures présentent une réduction de la réponse transcriptionnelle des gènes d'expression précoce, comme le c-Fos, qui sont souvent utilisés comme proxy pour la réactivité neuronale (Parylak *et al.*, 2023). Par ailleurs, une analyse plus détaillée de l'activité de ces N-adu en fonction des différentes régions du gyrus denté (dorsal vs. ventral ; lame suprapyramidale vs. lame infrapyramidale) pourrait potentiellement révéler des différences qui ne sont pas apparentes lorsque l'ensemble des N-adu est analysé de manière agrégée. Il est à noter qu'en dépit de cette absence potentielle d'effet du SP sur l'activité des N-adu au moment du conditionnement, une réduction du nombre de N-adu est tout de même observée. Cette réduction suggère donc une perturbation de la régulation de l'activité du

gyrus denté par les N-adu lors de tâches dépendantes de la neurogenèse. Ainsi, agir sur l'activité des neurones qui sont présents pourraient rétablir l'activité du réseau, expliquant potentiellement que cette manipulation prévienne l'apparition de la mémoire de type PTSD. Cela reste bien évidemment hypothétique, et, comme pour la première étude, une analyse approfondie de l'activité cérébrale et de la connectivité fonctionnelle, à la fois lors du conditionnement avec ou sans stimulation, ainsi qu'en conditions basales, est en cours pour fournir une compréhension plus complète des mécanismes cérébraux sous-jacents à ces différentes conditions.

Par ailleurs, la réduction du nombre de N-adu induite par le SP offre une autre opportunité d'étudier la causalité de l'implication des N-adu dans la vulnérabilité comportementale observée chez les souris SP, en ciblant non pas l'activité, mais plutôt le nombre de ces neurones. Plus précisément, il serait intéressant de déterminer si une augmentation (artificielle ou naturelle) de ce nombre permet de prévenir l'apparition la vulnérabilité comportementale des souris SP. En ce sens, une étude récente a caractérisé les effets d'une augmentation artificielle du nombre de néo-neurones dans une autre condition naturelle connue pour induire une réduction de la neurogenèse, à savoir le vieillissement. Cette étude a mis en avant que l'augmentation du nombre de néo-neurones s'est non seulement accompagnée d'une amélioration de différentes fonctions sous-tendues par les N-adu et altérées au cours du vieillissement, mais également d'une modification de l'activité au niveau du CA1 et du CA3 (Berdugo-Vega *et al.*, 2020). Des effets similaires pourraient donc être attendus dans nos conditions expérimentales.

Limites, Perspectives et Conclusions

Nous avons évoqué dans les différentes sections de cette discussion plusieurs limites et points à explorer dans le futur. Dans cette dernière section, nous reviendrons sur quelques points qui n'ont pas pu être abordés précédemment, avant de conclure (enfin !) cette thèse.

Tout d'abord, il convient de souligner un aspect qui ne peut être considéré strictement comme une limite, mais qui néanmoins constitue un manque significatif dans cette série de travaux de thèse : l'absence des femelles. L'inclusion du sexe biologique en tant que variable dans les recherches expérimentales revêt une importance cruciale, notamment lorsqu'il s'agit d'explorer les mécanismes de vulnérabilité ou de résilience face à diverses psychopathologies, qui sont souvent marquées par une dichotomie sexuelle (Bale and Epperson, 2017). Dans le cadre plus particulier de ces travaux, le SP est connu pour avoir des effets différents selon le sexe, et le PTSD lui-même montre des variations de prévalence et de présentation clinique entre les hommes et les femmes. À titre d'exemple, le SP est généralement associé chez les femelles à une augmentation de la réponse au stress et à l'expression de

comportements de type anxieux et dépressif, et chez les mâles à des déficits de mémoire et d'apprentissage (García-Cáceres *et al.*, 2010; Glover and Hill, 2012). De manière intéressante, le déclin de la neurogenèse hippocampique adulte suite à un SP est plus fréquemment observé chez les mâles, tandis que chez les femelles, il est généralement révélé à des âges avancés (Koehl *et al.*, 2009). La prévalence du PTSD est quant à elle deux à trois fois plus élevée chez les femmes que les hommes (Ditlevsen and Elklit, 2010; Christiansen and Hansen, 2015). Les raisons de ces différences ne sont pas complètement élucidées. Il est vrai que les femmes sont souvent exposées à un plus grand nombre d'événements traumatiques, notamment des abus sexuels, et ce, le plus souvent pendant l'enfance, des facteurs reconnus pour augmenter le risque de développer un PTSD. En prenant en considération certains de ces facteurs, des études épidémiologiques montrent une absence de différence de prévalence entre femmes et hommes (Cortina and Kubiak, 2006), quand d'autres continuent de rapporter une disparité (Breslau and Anthony, 2007). Il est donc plus délicat qu'il n'y parait de dresser un tableau quant à un potentiel effet sexe dans cette pathologie, et la réalité réside probablement dans un mélange d'une vulnérabilité accrue et d'une surexposition à ces différents facteurs de risque chez les femmes (Yehuda *et al.*, 2015). Néanmoins, ces différentes observations soulignent clairement la nécessité d'étudier les différences comportementales et neurobiologiques potentielles entre mâles et femelles dans le cadre de notre étude.

Un autre point à soulever concerne les limites de l'utilisation de l'optogénétique lors de notre paradigme d'induction de la mémoire traumatique. En particulier, cette technique requiert l'implantation d'une fibre optique au-dessus du gyrus denté afin d'apporter la source lumineuse au site d'intérêt. Dans ce processus, le CA1 est donc partiellement endommagé. Des mécanismes de plasticité pourraient alors se mettre en place, influençant potentiellement le réseau hippocampique. Bien que cela n'ait *a priori* pas d'incidence sur la conclusion concernant le rôle des N-adu dans la modulation de la mémoire traumatique, car les souris témoins qui sont également implantées ne présentent pas de déficits particuliers avec ou sans stimulation lumineuse, cela pourrait introduire des nuances lors des futures études visant à évaluer l'impact fonctionnel de l'inhibition ou de l'activation de ces N-adu au cours de cette tâche. Dans cette optique, l'utilisation de techniques moins invasives, telles que la chemogénétique, pourrait être préférable. Dans un scénario idéal, il serait souhaitable de pouvoir comparer ces manipulations avec l'effet d'une augmentation du nombre de néo-neurones, comme suggéré précédemment dans la discussion.

Enfin, le modèle comportemental que nous avons utilisé au cours de cette thèse se place dans le cadre précis de l'induction et de l'évaluation d'une mémoire de peur adaptative ou pathologique, de type PTSD. Comme suggéré dans l'introduction, les troubles mnésiques sont centraux à la

physiopathologie du PTSD, et pourraient expliquer de nombreux symptômes cognitifs et émotionnels associés à cette pathologie. Cependant, il est important de noter que d'autres modèles animaux du PTSD existent (Bienvenu *et al.*, 2021). Bien que chaque modèle présente ses avantages et ses limites, il serait intéressant de mener des études visant à déterminer si la vulnérabilité induite par le SP s'observe également dans ces différents modèles et, dans un tel cas, si moduler l'activité des N-adu permet de prévenir cette vulnérabilité. De telles études pourraient contribuer à appuyer nos conclusions, et renforcer notre compréhension des mécanismes sous-jacents à l'apparition du PTSD.

Depuis leur découverte il y a plus de 60 ans, les nouveaux neurones générés à l'âge adulte dans l'hippocampe ont suscité un grand nombre d'interrogations. Pourquoi ces neurones se forment-ils spécifiquement à l'âge adulte et quel est leur rôle dans la mémoire et la cognition ? Comment un si petit nombre de ces nouveaux neurones peut-il avoir un impact significatif sur les fonctions cérébrales ? Quels sont les mécanismes moléculaires et les signaux qui régulent leur intégration dans le circuit neuronal ? Si des recherches passionnantes ont contribué à élargir nos connaissances sur ce sujet, il reste encore un vaste territoire à explorer. La neurogenèse adulte, en tant que mécanisme de plasticité cérébrale, joue un rôle essentiel dans l'adaptation du cerveau en fonction de l'expérience passée et de l'environnement présent. Bien que les néo-neurones ne soient pas responsables de toutes les fonctions cérébrales, ils peuvent offrir un avantage significatif dans des situations complexes. Au cours de cette thèse, nous avons mis en lumière l'implication fascinante de ces neurones générés à l'âge adulte dans l'adaptation comportementale à des situations traumatiques, qui peuvent être à la fois émotionnellement et cognitivement éprouvantes. Nos résultats ont démontré l'importance cruciale de ces neurones dans la prédiction de la qualité de la mémoire associée à ces souvenirs traumatiques. Une altération de cette qualité peut entraîner une réponse inadaptée ultérieurement, potentiellement à l'origine du développement du Trouble de Stress Post-Traumatique chez certaines personnes. Des facteurs tels que le stress prénatal, qui provoquent une réduction durable de la neurogenèse adulte, semblent entraver la capacité des individus à s'adapter efficacement à ces situations éprouvantes, expliquant ainsi la prédisposition accrue à ce trouble chez certaines personnes. Il est important de noter que cette thèse jette les bases comportementales de la contribution des neurones adultes, ouvrant ainsi la voie à une vaste exploration des mécanismes par lesquels l'effet de cette population neuronale se manifeste, ce qui pourrait potentiellement déboucher sur des avancées majeures dans la compréhension et le traitement du Trouble de Stress Post-Traumatique.

BIBLIOGRAPHIE

- A**brous, D.N., Koehl, M. and Le Moal, M. (2005) 'Adult neurogenesis: From precursors to network and physiology', *Physiological Reviews*, 85(2), pp. 523–569. Available at: <https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2003>.
- Abrous, D.N., Koehl, M. and Lemoine, M. (2022) 'A Baldwin interpretation of adult hippocampal neurogenesis: from functional relevance to physiopathology', *Molecular Psychiatry*, 27(1), pp. 383–402. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01172-4>.
- Acsády, L., Kamondi, A., Sik, A., Freund, T. and Buzsáki, G. (1998) 'GABAergic cells are the major postsynaptic targets of mossy fibers in the rat hippocampus', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18(9), pp. 3386–3403. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-09-03386.1998>.
- Aimone, J.B., Deng, W. and Gage, F.H. (2011) 'Resolving New Memories: A Critical Look at the Dentate Gyrus, Adult Neurogenesis, and Pattern Separation', *Neuron*, 70(4), pp. 589–596. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.010>.
- Aimone, J.B., Li, Y., Lee, S.W., Clemenson, G.D., Deng, W. and Gage, F.H. (2014) 'Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition', *Physiological reviews*, 94(4), pp. 991–1026. Available at: <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2014>.
- Akers, K.G., Martinez-Canabal, A., Restivo, L., Yiu, A.P., De Cristofaro, A., Hsiang, H.L., Wheeler, A.L., Guskjolen, A., Niihori, Y., Shoji, H., et al. (2014) 'Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy', *Science*, 344(6184), pp. 598–602. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1248903>.
- Al Abed, A.S., Ducourneau, E.G., Bouarab, C., Sellami, A., Marighetto, A. and Desmedt, A. (2020) 'Preventing and treating PTSD-like memory by trauma contextualization', *Nature Communications*, 11(1), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18002-w>.
- Al Jowf, G.I., Ahmed, Z.T., Reijnders, R.A., de Nijs, L. and Eijssen, L.M.T. (2023) 'To Predict, Prevent, and Manage Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Review of Pathophysiology, Treatment, and Biomarkers', *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), p. 5238. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms24065238>.
- Allen, E. (1912) *The cessation of mitosis in the central nervous system of the Albino rat*. Baltimore: Waverley Press.
- Altman, J. (1962) 'Are New Neurons Formed in the Brains of Adult Mammals?', *Science*, (January), pp. 0–2.
- Altman, J. (1963) 'Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats', *The Anatomical Record*, 145, pp. 573–591. Available at: <https://doi.org/10.1002/ar.1091450409>.
- Altman, J. and Das, G.D. (1967) 'Postnatal Neurogenesis in the Guinea-pig', *Nature*, 214(5093), pp. 1098–1101. Available at: <https://doi.org/10.1038/2141098a0>.
- Alvarez-Buylla, A. and Nottebohm, F. (1988) 'Migration of young neurons in adult avian brain', *Nature*, 335(6188), pp. 353–354. Available at: <https://doi.org/10.1038/335353a0>.
- Alves, N.D., Patrício, P., Correia, J.S., Mateus-Pinheiro, A., Machado-Santos, A.R., Loureiro-Campos, E., Morais, M., Bessa, J.M., Sousa, N. and Pinto, L. (2018) 'Chronic stress targets adult neurogenesis preferentially in the suprapyramidal blade of the rat dorsal dentate gyrus', *Brain Structure and Function*, 223(1), pp. 415–428. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1490-3>.
- Amaral, D. and Lavenex, P. (2007) 'Hippocampal neuroanatomy', in *The hippocampus book*. New York, NY, US: Oxford University Press, pp. 37–114.
- Amaral, D.G. (1993) 'Emerging principles of intrinsic hippocampal organization', *Current Opinion in Neurobiology*, 3(2), pp. 225–229. Available at: [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(93\)90214-J](https://doi.org/10.1016/0959-4388(93)90214-J).
- Amaral, D.G., Ishizuka, N. and Claiborne, B. (1990) 'Neurons, numbers and the hippocampal network', *Progress in Brain Research*, 83, pp. 1–11. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)61237-6](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)61237-6).

- Amaral, D.G., Scharfman, H.E. and Lavenex, P. (2007) 'The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies)', *Progress in Brain Research*, 163, pp. 3–22. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63001-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63001-5).
- Amaral, D.G. and Witter, M.P. (1989) 'The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data', *Neuroscience*, 31(3), pp. 571–591. Available at: [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90424-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90424-7).
- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- Amit, D.J., Gutfreund, H. and Sompolinsky, H. (1987) 'Information storage in neural networks with low levels of activity', *Physical Review A*, 35(5), pp. 2293–2303. Available at: <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.35.2293>.
- Anacker, C. and Hen, R. (2017) 'Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility — linking memory and mood', *Nature Reviews Neuroscience*, 18(6), pp. 335–346. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.45>.
- Anacker, C., Luna, V.M., Stevens, G.S., Millette, A., Shores, R., Jimenez, J.C., Chen, B. and Hen, R. (2018) 'Hippocampal neurogenesis confers stress resilience by inhibiting the ventral dentate gyrus', *Nature*, 559(7712), pp. 98–102. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0262-4>.
- Andersen, P. (2007) *The Hippocampus Book*. Oxford University Press, USA.
- Anglada-Figueroa, D. and Quirk, G.J. (2005) 'Lesions of the Basal Amygdala Block Expression of Conditioned Fear But Not Extinction', *The Journal of Neuroscience*, 25(42), pp. 9680–9685. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2600-05.2005>.
- Apfel, B.A., Ross, J., Hlavin, J., Meyerhoff, D.J., Metzler, T.J., Marmar, C.R., Weiner, M.W., Schuff, N. and Neylan, T.C. (2011) 'Hippocampal Volume Differences in Gulf War Veterans with Current Versus Lifetime Posttraumatic Stress Disorder Symptoms', *Biological Psychiatry*, 69(6), pp. 541–548. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.044>.
- Asok, A., Kandel, E.R. and Rayman, J.B. (2019) 'The neurobiology of fear generalization', *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12(January), pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00329>.
- Astur, R.S., Germain, S.A.St., Tolin, D., Ford, J., Russell, D. and Stevens, M. (2006) 'Hippocampus function predicts severity of post-traumatic stress disorder', *CyberPsychology & Behavior*, 9(2), pp. 234–240. Available at: <https://doi.org/10.1089/cpb.2006.9.234>.
- Atkinson, R.C. and Shiffrin, R.M. (1968) 'Human memory: A proposed system and its control processes', in *The psychology of learning and motivation: II*. Oxford, England: Academic Press, pp. xi, 249–xi, 249. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60422-3](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60422-3).

- B**aker, D.G., West, S.A., Nicholson, W.E., Ekhtor, N.N., Kasckow, J.W., Hill, K.K., Bruce, A.B., Orth, D.N. and Geraciotti, T.D. (1999) 'Serial CSF Corticotropin-Releasing Hormone Levels and Adrenocortical Activity in Combat Veterans With Posttraumatic Stress Disorder', *American Journal of Psychiatry*, 156(4), pp. 585–588. Available at: <https://doi.org/10.1176/ajp.156.4.585>.
- Bakker, A., Kirwan, C.B., Miller, M. and Stark, C.E.L. (2008) 'Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus', *Science (New York, N.Y.)*, 319(5870), pp. 1640–1642. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1152882>.
- Bale, T.L. and Epperson, C.N. (2017) 'Sex as a Biological Variable: Who, What, When, Why, and How', *Neuropsychopharmacology*, 42(2), pp. 386–396. Available at: <https://doi.org/10.1038/npp.2016.215>.
- Bannerman, D.M., Yee, B.K., Good, M.A., Heupel, M.J., Iversen, S.D. and Rawlins, J.N. (1999) 'Double dissociation of function within the hippocampus: a comparison of dorsal, ventral, and complete hippocampal cytotoxic lesions', *Behavioral Neuroscience*, 113(6), pp. 1170–1188. Available at: <https://doi.org/10.1037//0735-7044.113.6.1170>.
- Bao, H., Hu, Z., Lee, S., Kolagani, R., Chao, T.-H.H., Luo, Y.-J., Ban, W., Sullivan, H.A., Gamero-Alameda, S., Lybrand, Z.R., *et al.* (2020) 'Dysregulation of hippocampal adult-born immature neurons disrupts a brain-wide network for spatial memory'. *bioRxiv*, p. 2020.09.02.273649. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.09.02.273649>.
- Barker, D.J., Gluckman, P.D., Godfrey, K.M., Harding, J.E., Owens, J.A. and Robinson, J.S. (1993) 'Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life', *Lancet (London, England)*, 341(8850), pp. 938–941. Available at: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91224-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91224-a).

- Barker, D.J. and Osmond, C. (1986) 'Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales', *Lancet (London, England)*, 1(8489), pp. 1077–1081. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91340-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91340-1).
- Barker, D.J., Winter, P.D., Osmond, C., Margetts, B. and Simmonds, S.J. (1989) 'Weight in infancy and death from ischaemic heart disease', *Lancet (London, England)*, 2(8663), pp. 577–580. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90710-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90710-1).
- Bayer, S.A. (1982) 'Changes in the total number of dentate granule cells in juvenile and adult rats: a correlated volumetric and 3H-thymidine autoradiographic study', *Experimental Brain Research*, 46(3), pp. 315–323. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF00238626>.
- Bayer, S.A., Yackel, J.W. and Puri, P.S. (1982) 'Neurons in the rat dentate gyrus granular layer substantially increase during juvenile and adult life', *Science (New York, N.Y.)*, 216(4548), pp. 890–892. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.7079742>.
- Bédard, A., Cossette, M., Lévesque, M. and Parent, A. (2002) 'Proliferating cells can differentiate into neurons in the striatum of normal adult monkey', *Neuroscience Letters*, 328(3), pp. 213–216. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)00530-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00530-x).
- Belnoue, L., Grosjean, N., Ladevèze, E., Abrous, D.N. and Koehl, M. (2013) 'Prenatal Stress Inhibits Hippocampal Neurogenesis but Spares Olfactory Bulb Neurogenesis', *PLoS ONE*, 8(8), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072972>.
- Belnoue, L., Malvaut, S., Ladevèze, E., Abrous, D.N. and Koehl, M. (2016) 'Plasticity in the olfactory bulb of the maternal mouse is prevented by gestational stress', *Scientific Reports*, 6(1), p. 37615. Available at: <https://doi.org/10.1038/srep37615>.
- Belsky, J. and Pluess, M. (2009) 'Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences', *Psychological Bulletin*, 135(6), pp. 885–908. Available at: <https://doi.org/10.1037/a0017376>.
- Benjet, C., Bromet, E., Karam, E.G., Kessler, R.C., McLaughlin, K.A., Ruscio, A.M., Shahly, V., Stein, D.J., Petukhova, M., Hill, E., *et al.* (2016) 'The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium', *Psychological medicine*, 46(2), pp. 327–343. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0033291715001981>.
- Berdugo-Vega, G., Arias-Gil, G., López-Fernández, A., Artegiani, B., Wasielewska, J.M., Lee, C.C., Lippert, M.T., Kempermann, G., Takagaki, K. and Calegari, F. (2020) 'Increasing neurogenesis refines hippocampal activity rejuvenating navigational learning strategies and contextual memory throughout life', *Nature Communications*, 11(1), pp. 1–12. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14026-z>.
- Bergami, M., Rimondini, R., Santi, S., Blum, R., Götz, M. and Canossa, M. (2008) 'Deletion of TrkB in adult progenitors alters newborn neuron integration into hippocampal circuits and increases anxiety-like behavior', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(40), pp. 15570–15575. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.0803702105>.
- Berger, M.A., Barros, V.G., Sarchi, M.I., Tarazi, F.I. and Antonelli, M.C. (2002) 'Long-Term Effects of Prenatal Stress on Dopamine and Glutamate Receptors in Adult Rat Brain', *Neurochemical Research*, 27(11), pp. 1525–1533. Available at: <https://doi.org/10.1023/A:1021656607278>.
- Bergman, K., Sarkar, P., Glover, V. and O'Connor, T.G. (2010) 'Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: moderation by infant-mother attachment', *Biological Psychiatry*, 67(11), pp. 1026–1032. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.002>.
- Bergmann, O., Liebl, J., Bernard, S., Alkass, K., Yeung, M.S.Y., Steier, P., Kutschera, W., Johnson, L., Landén, M., Druid, H., *et al.* (2012) 'The age of olfactory bulb neurons in humans', *Neuron*, 74(4), pp. 634–639. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.030>.
- Bernier, P.J., Bédard, A., Vinet, J., Lévesque, M. and Parent, A. (2002) 'Newly generated neurons in the amygdala and adjoining cortex of adult primates', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(17), pp. 11464–11469. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.172403999>.
- Berron, D., Schütze, H., Maass, A., Cardenas-Blanco, A., Kuijff, H.J., Kumaran, D. and Düzel, E. (2016) 'Strong Evidence for Pattern Separation in Human Dentate Gyrus', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(29), pp. 7569–7579. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0518-16.2016>.
- Besnard, A. and Sahay, A. (2016) 'Adult Hippocampal Neurogenesis, Fear Generalization, and Stress', *Neuropsychopharmacology*, 41(1), pp. 24–44. Available at: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.167>.

- Besnard, A. and Sahay, A. (2021) 'Enhancing adult neurogenesis promotes contextual fear memory discrimination and activation of hippocampal-dorsolateral septal circuits', *Behavioural Brain Research*, 399. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112917>.
- Bessa, J.M., Ferreira, D., Melo, I., Marques, F., Cerqueira, J.J., Palha, J.A., Almeida, O.F.X. and Sousa, N. (2009) 'The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling', *Molecular Psychiatry*, 14(8), pp. 764–773. Available at: <https://doi.org/10.1038/mp.2008.119>.
- Bienvenu, T.C.M., Dejean, C., Jercog, D., Aouizerate, B., Lemoine, M. and Herry, C. (2021) 'The advent of fear conditioning as an animal model of post-traumatic stress disorder: Learning from the past to shape the future of PTSD research', *Neuron*, 109(15), pp. 2380–2397. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.05.017>.
- Bingham, B.C., Sheela Rani, C.S., Frazer, A., Strong, R. and Morilak, D.A. (2013) 'Exogenous prenatal corticosterone exposure mimics the effects of prenatal stress on adult brain stress response systems and fear extinction behavior', *Psychoneuroendocrinology*, 38(11), pp. 2746–2757. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.07.003>.
- Birmes, P., Hatton, L., Brunet, A. and Schmitt, L. (2003) 'Early historical literature for post-traumatic symptomatology', *Stress and Health*, 19(1), pp. 17–26. Available at: <https://doi.org/10.1002/smi.952>.
- Black, R.E., Victora, C.G., Walker, S.P., Bhutta, Z.A., Christian, P., de Onis, M., Ezzati, M., Grantham-McGregor, S., Katz, J., Martorell, R., et al. (2013) 'Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries', *Lancet (London, England)*, 382(9890), pp. 427–451. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60937-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X).
- Blanchard, E.B., Kolb, L.C., Pallmeyer, T.P. and Gerardi, R.J. (1982) 'A psychophysiological study of post traumatic stress disorder in Vietnam veterans', *The Psychiatric Quarterly*, 54(4), pp. 220–229. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01064817>.
- Blanchard, R.J. and Blanchard, D.C. (1969) 'Crouching as an index of fear', *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 67(3), pp. 370–375. Available at: <https://doi.org/10.1037/h0026779>.
- Bloodgood, D.W., Sugam, J.A., Holmes, A. and Kash, T.L. (2018) 'Fear extinction requires infralimbic cortex projections to the basolateral amygdala', *Translational Psychiatry*, 8(1), p. 60. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0106-x>.
- Boatman, J.A. and Kim, J.J. (2006) 'A thalamo-cortico-amygdala pathway mediates auditory fear conditioning in the intact brain', *European Journal of Neuroscience*, 24(3), pp. 894–900. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04965.x>.
- Bock, J., Wainstock, T., Braun, K. and Segal, M. (2015) 'Stress In Utero: Prenatal Programming of Brain Plasticity and Cognition', *Biological Psychiatry*, 78(5), pp. 315–326. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.036>.
- Boldrini, M., Fulmore, C.A., Tartt, A.N., Simeon, L.R., Pavlova, I., Poposka, V., Rosoklija, G.B., Stankov, A., Arango, V., Dwork, A.J., et al. (2018) 'Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging', *Cell Stem Cell*, 22(4), pp. 589–599.e5. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.015>.
- Bouton, M.E. (2004) 'Context and Behavioral Processes in Extinction', *Learning & Memory*, 11(5), pp. 485–494. Available at: <https://doi.org/10.1101/lm.78804>.
- Bremner, J.D., Hoffman, M., Afzal, N., Cheema, F.A., Novik, O., Ashraf, A., Brummer, M., Nazeer, A., Goldberg, J. and Vaccarino, V. (2021) 'The environment contributes more than genetics to smaller hippocampal volume in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)', *Journal of Psychiatric Research*, 137, pp. 579–588. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.10.042>.
- Bremner, J.D., Randall, P., Scott, T.M., Bronen, R.A., Seibyl, J.P., Southwick, S.M., Delaney, R.C., McCarthy, G., Charney, D.S. and Innis, R.B. (1995) 'MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder.', *The American journal of psychiatry*, 152(7), pp. 973–81. Available at: <https://doi.org/10.1176/ajp.152.7.973>.
- Bremner, J.D., Vermetten, E., Schmahl, C., Vaccarino, V., Vythilingam, M., Afzal, N., Grillon, C. and Charney, D.S. (2005) 'Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder', *Psychological Medicine*, 35(6), pp. 791–806. Available at: <https://doi.org/10.1017/s0033291704003290>.
- Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S.M., McGlashan, T., Nazeer, A., Khan, S., Vaccarino, L.V., Soufer, R., Garg, P.K., et al. (2003) 'MRI and PET Study of Deficits in Hippocampal Structure and Function in Women With Childhood Sexual Abuse and Posttraumatic Stress Disorder', *American Journal of Psychiatry*, 160(5), pp. 924–932. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.5.924>.

Breslau, N. and Anthony, J.C. (2007) 'Gender differences in the sensitivity to posttraumatic stress disorder: An epidemiological study of urban young adults', *Journal of Abnormal Psychology*, 116(3), pp. 607–611. Available at: <https://doi.org/10.1037/0021-843X.116.3.607>.

Brewin, C.R. (2011) 'The nature and significance of memory disturbance in posttraumatic stress disorder', *Annual Review of Clinical Psychology*, 7, pp. 203–227. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032210-104544>.

Brewin, C.R. (2016) 'Coherence, disorganization, and fragmentation in traumatic memory reconsidered: A response to Rubin et al. (2016)', *Journal of Abnormal Psychology*, 125(7), pp. 1011–1017. Available at: <https://doi.org/10.1037/abn0000154>.

Brewin, C.R. and Burgess, N. (2014) 'Contextualisation in the revised dual representation theory of PTSD: A response to Pearson and colleagues', *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 45(1), pp. 217–219. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2013.07.011>.

Brewin, C.R., Dalgleish, T. and Joseph, S. (1996) 'A dual representation theory of posttraumatic stress disorder', *Psychological Review*, 103(4), pp. 670–686. Available at: <https://doi.org/10.1037/0033-295x.103.4.670>.

Brewin, C.R. and Holmes, E.A. (2003) 'Psychological theories of posttraumatic stress disorder', *Clinical Psychology Review*, 23(3), pp. 339–376. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(03\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(03)00033-3).

Bromis, K., Calem, M., Reinders, A.A.T.S., Williams, S.C.R. and Kempton, M.J. (2018) 'Meta-Analysis of 89 Structural MRI Studies in Posttraumatic Stress Disorder and Comparison With Major Depressive Disorder', *American Journal of Psychiatry*, 175(10), pp. 989–998. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111199>.

Bronson, S.L. and Bale, T.L. (2016) 'The Placenta as a Mediator of Stress Effects on Neurodevelopmental Reprogramming', *Neuropsychopharmacology*, 41(1), pp. 207–218. Available at: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.231>.

Brouwers, E.P.M., van Baar, A.L. and Pop, V.J.M. (2001) 'Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development', *Infant Behavior & Development*, 24(1), pp. 95–106. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0163-6383\(01\)00062-5](https://doi.org/10.1016/S0163-6383(01)00062-5).

Brunner, J., Neubrandt, M., Van-Weert, S., András, T., Kleine Borgmann, F.B., Jessberger, S. and Szabadics, J. (2014) 'Adult-born granule cells mature through two functionally distinct states', *eLife*. Edited by G.L. Westbrook, 3, p. e03104. Available at: <https://doi.org/10.7554/eLife.03104>.

Bryant, R.A. (2011) 'Acute Stress Disorder as a Predictor of Posttraumatic Stress Disorder', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(02), pp. 233–239. Available at: <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05072blu>.

Bryant, R.A., Creamer, M., O'Donnell, M.L., Silove, D. and McFarlane, A.C. (2008a) 'A Multisite Study of the Capacity of Acute Stress Disorder Diagnosis to Predict Posttraumatic Stress Disorder', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(6), pp. 923–929. Available at: <https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0606>.

Bryant, R.A., Kemp, A.H., Felmingham, K.L., Liddell, B., Olivieri, G., Peduto, A., Gordon, E. and Williams, L.M. (2008b) 'Enhanced amygdala and medial prefrontal activation during nonconscious processing of fear in posttraumatic stress disorder: an fMRI study', *Human Brain Mapping*, 29(5), pp. 517–523. Available at: <https://doi.org/10.1002/hbm.20415>.

Burghardt, N.S., Park, E.H., Hen, R. and Fenton, A.A. (2012) 'Adult-born hippocampal neurons promote cognitive flexibility in mice', *Hippocampus*, 22(9), pp. 1795–1808. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.22013>.

Cahill, L., Gorski, L. and Le, K. (2003) 'Enhanced Human Memory Consolidation With Post-Learning Stress: Interaction With the Degree of Arousal at Encoding', *Learning & Memory*, 10(4), pp. 270–274. Available at: <https://doi.org/10.1101/lm.62403>.

Cahill, L., Haier, R.J., Fallon, J., Alkire, M.T., Tang, C., Keator, D., Wu, J. and McGaugh, J.L. (1996) 'Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information.', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(15), pp. 8016–8021. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.93.15.8016>.

Cahill, L. and McGaugh, J.L. (1996) 'Modulation of memory storage', *Current Opinion in Neurobiology*, 6(2), pp. 237–242. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(96\)80078-X](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(96)80078-X).

- Calandreau, L., Desgranges, B., Jaffard, R. and Desmedt, A. (2010) 'Switching from contextual to tone fear conditioning and vice versa: the key role of the glutamatergic hippocampal-lateral septal neurotransmission', *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 17(9), pp. 440–443. Available at: <https://doi.org/10.1101/lm.1859810>.
- Calandreau, L., Desmedt, A., Decorte, L. and Jaffard, R. (2005) 'A different recruitment of the lateral and basolateral amygdala promotes contextual or elemental conditioned association in Pavlovian fear conditioning', *Learning & Memory*, 12(4), pp. 383–388. Available at: <https://doi.org/10.1101/lm.92305>.
- Calandreau, L., Trifilieff, P., Mons, N., Costes, L., Marien, M., Marighetto, A., Micheau, J., Jaffard, R. and Desmedt, A. (2006) 'Extracellular hippocampal acetylcholine level controls amygdala function and promotes adaptive conditioned emotional response', *Journal of Neuroscience*, 26(52), pp. 13556–13566. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3713-06.2006>.
- Cameron, H.A. and McKay, R.D. (2001) 'Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus', *The Journal of Comparative Neurology*, 435(4), pp. 406–417. Available at: <https://doi.org/10.1002/cne.1040>.
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C. and MacQueen, G.M. (2004) 'Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering From Depression: A Meta-Analysis', *American Journal of Psychiatry*, 161(4), pp. 598–607. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.598>.
- Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J.D. and Cahill, L. (2000) 'Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(19), p. RC99. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-19-j0004.2000>.
- Cannon, M., Jones, P.B. and Murray, R.M. (2002) 'Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review', *American Journal of Psychiatry*, 159(7), pp. 1080–1092. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>.
- Cannon, W.B. (1929a) *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*. Oxford, England: Appleton (Bodily changes in pain, hunger, fear and rage), p. 404.
- Cannon, W.B. (1929b) 'Organization for physiological homeostasis', *Physiological Reviews*, 9(3), pp. 399–431. Available at: <https://doi.org/10.1152/physrev.1929.9.3.399>.
- Chaaya, N., Battle, A.R. and Johnson, L.R. (2018) 'An update on contextual fear memory mechanisms: Transition between Amygdala and Hippocampus', *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 92, pp. 43–54. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.013>.
- Champagne, F.A. (2008) 'Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care', *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29(3), pp. 386–397. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.03.003>.
- Chavez, M.C., Ragusa, M., Brooks, K., Drake-Frazier, C., Ramos, I., Zajkowski, M. and Schulz, K.M. (2021) 'Developmental stress has sex-specific effects on contextual and cued fear conditioning in adulthood', *Physiology & behavior*, 231, p. 113314. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113314>.
- Chevalleyre, V. and Piskrowski, R.A. (2016) 'Hippocampal Area CA2: An Overlooked but Promising Therapeutic Target', *Trends in Molecular Medicine*, 22(8), pp. 645–655. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.06.007>.
- Chidiac, N. and Crocq, L. (2010) 'Stress and psychotrauma. History of trauma', *Annales Medico-Psychologiques*, 168(4), pp. 311–319. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amp.2010.03.013>.
- Cho, J.-H., Deisseroth, K. and Bolshakov, V.Y. (2013) 'Synaptic encoding of fear extinction in mPFC-amygdala circuits', *Neuron*, 80(6), pp. 1491–1507. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.09.025>.
- Christian, K.M., Ming, G.-L. and Song, H. (2020) 'Adult neurogenesis and the dentate gyrus: Predicting function from form', *Behavioural Brain Research*, 379, p. 112346. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112346>.
- Christiansen, D.M. and Hansen, M. (2015) 'Accounting for sex differences in PTSD: A multi-variable mediation model', *European Journal of Psychotraumatology*, 6, p. 26068. Available at: <https://doi.org/10.3402/ejpt.v6.26068>.
- Chu, B., Marwaha, K., Sanvictores, T. and Ayers, D. (2023) 'Physiology, Stress Reaction', in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/> (Accessed: 6 September 2023).

- Ciocchi, S., Herry, C., Grenier, F., Wolff, S.B.E., Letzkus, J.J., Vlachos, I., Ehrlich, I., Sprengel, R., Deisseroth, K., Stadler, M.B., *et al.* (2010) 'Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits', *Nature*, 468(7321), pp. 277–282. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature09559>.
- Cipriani, S., Ferrer, I., Aronica, E., Kovacs, G.G., Verney, C., Nardelli, J., Khung, S., Delezoide, A.-L., Milenkovic, I., Rasika, S., *et al.* (2018) 'Hippocampal Radial Glial Subtypes and Their Neurogenic Potential in Human Fetuses and Healthy and Alzheimer's Disease Adults', *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 28(7), pp. 2458–2478. Available at: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy096>.
- Clelland, C.D., Choi, M., Romberg, C., Clemenson, G.D., Fragniere, A., Tyers, P., Jessberger, S., Saksida, L.M., Barker, R.A., Gage, F.H., *et al.* (2009) 'A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation', *Science*, 325(5937), pp. 210–213. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1173215>.
- Coe, C.L., Kramer, M., Czéh, B., Gould, E., Reeves, A.J., Kirschbaum, C. and Fuchs, E. (2003) 'Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile rhesus monkeys', *Biological Psychiatry*, 54(10), pp. 1025–1034. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00698-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00698-x).
- Coffman, J.A., Burman, M.A. and Duboué, E.R. (2022) 'Editorial: Early Life Stress and Developmental Programming of Immune and Nervous System Responsivity', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2022.897251> (Accessed: 31 October 2023).
- Cohen, N.J. and Squire, L.R. (1980) 'Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that', *Science (New York, N.Y.)*, 210(4466), pp. 207–210. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.7414331>.
- Cole, J.D., Espinueva, D.F., Seib, D., Sir E.R., Ash, A.M., Cooke, M.B., Cahill, S.P., O'Leary, T.P., Kwan, S.S. and Snyder, J.S. (2020) 'Adult-born hippocampal neurons undergo extended development and are morphologically distinct from neonatally-born neurons', *Journal of Neuroscience*, 40(30), pp. 5740–5756. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1665-19.2020>.
- Conway, M.A., Anderson, S.J., Larsen, S.F., Donnelly, C.M., McDaniel, M.A., McClelland, A.G.R., Rawles, R.E. and Logie, R.H. (1994) 'The formation of flashbulb memories', *Memory & Cognition*, 22(3), pp. 326–343. Available at: <https://doi.org/10.3758/BF03200860>.
- Cooper, S.E., van Dis, E.A.M., Hagenaars, M.A., Kryptos, A.-M., Nemeroff, C.B., Lissek, S., Engelhard, I.M. and Dunsmoor, J.E. (2022) 'A meta-analysis of conditioned fear generalization in anxiety-related disorders', *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 47(9), pp. 1652–1661. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01332-2>.
- Cope, E.C., Waters, R.C., Diethorn, E.J., Pagliai, K.A., Dias, C.G., Tsuda, M., Cameron, H.A. and Gould, E. (2020) 'Adult-Born Neurons in the Hippocampus Are Essential for Social Memory Maintenance', *eNeuro*, 7(6), p. ENEURO.0182-20.2020. Available at: <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0182-20.2020>.
- Corcoran, K.A. and Quirk, G.J. (2007) 'Activity in prelimbic cortex is necessary for the expression of learned, but not innate, fears', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(4), pp. 840–844. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5327-06.2007>.
- Cortina, L.M. and Kubiak, S.P. (2006) 'Gender and posttraumatic stress: sexual violence as an explanation for women's increased risk', *Journal of Abnormal Psychology*, 115(4), pp. 753–759. Available at: <https://doi.org/10.1037/0021-843X.115.4.753>.
- Crocq, L. (2012) 'Chapitre 16. Quelques jalons dans l'histoire du concept du trauma', in *Trauma et résilience*. Dunod, pp. 173–186. Available at: <https://doi.org/10.3917/dunod.lemet.2012.01.0173>.
- Crocq, M.-A. and Crocq, L. (2000) 'From shell shock and war neurosis to posttraumatic stress disorder: a history of psychotraumatology', *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2(1), pp. 47–55. Available at: <https://doi.org/10.31887/dcns.2000.2.1/macrocq>.
- Culig, L., Surget, A., Bourdey, M., Khemissi, W., Le Guisquet, A.-M., Vogel, E., Sahay, A., Hen, R. and Belzung, C. (2017) 'Increasing adult hippocampal neurogenesis in mice after exposure to unpredictable chronic mild stress may counteract some of the effects of stress', *Neuropharmacology*, 126, pp. 179–189. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.09.009>.

Da Costa Silva, L., Laisney, M., Charretier, L., Eustache, F. and Quinette, P. (2023) 'Les altérations de la mémoire dans le trouble de stress post-traumatique', *Biologie aujourd'hui*, 217(1–2), pp. 55–64. Available at: <https://doi.org/10.1051/jbio/2023018>.

- Dahlgren, M.K., Laifer, L.M., VanElzakker, M.B., Offringa, R., Hughes, K.C., Staples-Bradley, L.K., Dubois, S.J., Lasko, N.B., Hinojosa, C.A., Orr, S.P., *et al.* (2018) 'Diminished Medial Prefrontal Cortex Activation During the Recollection of Stressful Events is an Acquired Characteristic of PTSD', *Psychological medicine*, 48(7), pp. 1128–1138. Available at: <https://doi.org/10.1017/S003329171700263X>.
- Danielson, N.B.B., Kaifosh, P., Zaremba, J.D.D., Lovett-Barron, M., Tsai, J., Denny, C.A.A., Balough, E.M.M., Goldberg, A.R.R., Drew, L.J.J., Hen, R., *et al.* (2016) 'Distinct Contribution of Adult-Born Hippocampal Granule Cells to Context Encoding', *Neuron*, 90(1), pp. 101–112. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.019>.
- Das, G.D. and Altman, J. (1965) 'Autoradiographic and Histological Evidence of Postnatal Hippocampal Neurogenesis in Rats', *The Journal of Comparative Neurology* [Preprint].
- Daskalakis, N.P., Bagot, R.C., Parker, K.J., Vinkers, C.H. and de Kloet, E.R. (2013a) 'The three-hit concept of vulnerability and resilience: toward understanding adaptation to early-life adversity outcome', *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), pp. 1858–1873. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.008>.
- Daskalakis, N.P., Yehuda, R. and Diamond, D.M. (2013b) 'Animal models in translational studies of PTSD', *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), pp. 1895–1911. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.006>.
- David, D.J., Samuels, B.A., Rainer, Q., Wang, J.-W., Marsteller, D., Mendez, I., Drew, M., Craig, D.A., Guiard, B.P., Guilloux, J.-P., *et al.* (2009) 'Neurogenesis-Dependent and -Independent Effects of Fluoxetine in an Animal Model of Anxiety/Depression', *Neuron*, 62(4), pp. 479–493. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.04.017>.
- Davis, E.P. and Sandman, C.A. (2012) 'Prenatal psychobiological predictors of anxiety risk in preadolescent children', *Psychoneuroendocrinology*, 37(8), pp. 1224–1233. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.12.016>.
- Davis, M. (1992) 'The Role of the Amygdala in Fear and Anxiety', *Annual Review of Neuroscience*, 15(1), pp. 353–375. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.15.030192.002033>.
- Dejean, C., Courtin, J., Rozeske, R.R., Bonnet, M.C., Dousset, V., Michelet, T. and Herry, C. (2015) 'Neuronal Circuits for Fear Expression and Recovery: Recent Advances and Potential Therapeutic Strategies', *Biological Psychiatry*, 78(5), pp. 298–306. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.017>.
- Dekkers, A.J., Amaya, J.M., van der Meulen, M., Biermasz, N.R., Meijer, O.C. and Pereira, A.M. (2022) 'Long-term effects of glucocorticoid excess on the brain', *Journal of Neuroendocrinology*, 34(8), p. e13142. Available at: <https://doi.org/10.1111/jne.13142>.
- Dennis, C.V., Suh, L.S., Rodriguez, M.L., Kril, J.J. and Sutherland, G.T. (2016) 'Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study', *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 42(7), pp. 621–638. Available at: <https://doi.org/10.1111/nan.12337>.
- Denny, C.A., Burghardt, N.S., Schachter, D.M., Hen, R. and Drew, M.R. (2012) '4- to 6-week-old adult-born hippocampal neurons influence novelty-evoked exploration and contextual fear conditioning', *Hippocampus*, 22(5), pp. 1188–1201. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.20964>.
- Denny, C.A., Kheirbek, M.A., Alba, E.L., Tanaka, K.F., Brachman, R.A., Laughman, K.B., Tamm, N.K., Turi, G.F., Losonczy, A. and Hen, R. (2014) 'Hippocampal memory traces are differentially modulated by experience, time, and adult neurogenesis', *Neuron*, 83(1), pp. 189–201. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.018>.
- Denoth-Lippuner, A. and Jessberger, S. (2021) 'Formation and integration of new neurons in the adult hippocampus', *Nature Reviews Neuroscience*, 22(4), pp. 223–236. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00433-z>.
- Deroche-Gamonet, V., Revest, J.-M., Fiancette, J.-F., Balado, E., Koehl, M., Grosjean, N., Abrous, D.N. and Piazza, P.-V. (2019) 'Depleting adult dentate gyrus neurogenesis increases cocaine-seeking behavior', *Molecular Psychiatry*, 24(2), pp. 312–320. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0038-0>.
- Deshpande, A., Bergami, M., Ghanem, A., Conzelmann, K.-K., Lepier, A., Götz, M. and Berninger, B. (2013) 'Retrograde monosynaptic tracing reveals the temporal evolution of inputs onto new neurons in the adult dentate gyrus and olfactory bulb', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(12), pp. E1152–E1161. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1218991110>.
- Deslauriers, J., Toth, M., Der-Avakian, A. and Risbrough, V.B. (2018) 'Current status of animal models of PTSD: behavioral and biological phenotypes, and future challenges in improving translation', *Biological psychiatry*, 83(10), pp. 895–907. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.019>.

Desmedt, A., Marighetto, A. and Piazza, P.V. (2015a) 'Abnormal Fear Memory as a Model for Posttraumatic Stress Disorder', *Biological Psychiatry*, 78(5), pp. 290–297. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.017>.

Desmedt, A., Marighetto, A., Richter-Levin, G. and Calandreau, L. (2015b) 'Adaptive emotional memory: the key hippocampal–amygdalar interaction', *Stress*, 18(3), pp. 297–308. Available at: <https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1067676>.

Desmond, N.L. and Levy, W.B. (1985) 'Granule cell dendritic spine density in the rat hippocampus varies with spine shape and location', *Neuroscience Letters*, 54(2), pp. 219–224. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(85\)80082-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(85)80082-3).

Ditlevsen, D.N. and Elklit, A. (2010) 'The combined effect of gender and age on post traumatic stress disorder: do men and women show differences in the lifespan distribution of the disorder?', *Annals of General Psychiatry*, 9, p. 32. Available at: <https://doi.org/10.1186/1744-859X-9-32>.

Dolorfo, C.L. and Amaral, D.G. (1998) 'Entorhinal cortex of the rat: topographic organization of the cells of origin of the perforant path projection to the dentate gyrus', *The Journal of Comparative Neurology*, 398(1), pp. 25–48.

Drew, L.J., Kheirbek, M.A., Luna, V.M., Denny, C.A., Cloidt, M.A., Wu, M.V., Jain, S., Scharfman, H.E. and Hen, R. (2016) 'Activation of local inhibitory circuits in the dentate gyrus by adult-born neurons', *Hippocampus*, 26(6), pp. 763–778. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.22557>.

Drew, M.R., Denny, C.A. and Hen, R. (2010) 'Arrest of adult hippocampal neurogenesis in mice impairs single- but not multiple-trial contextual fear conditioning', *Behavioral Neuroscience*, 124(4), pp. 446–454. Available at: <https://doi.org/10.1037/a0020081>.

Dunlop, B.W. and Wong, A. (2019) 'The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 89(August 2018), pp. 361–379. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.10.010>.

Dunsmoor, J.E., Cisler, J.M., Fonzo, G.A., Creech, S.K. and Nemeroff, C.B. (2022) 'Laboratory models of post-traumatic stress disorder: The elusive bridge to translation', *Neuron*, 110(11), pp. 1754–1776. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.03.001>.

Dupret, D., Revest, J.-M., Koehl, M., Ichas, F., De Giorgi, F., Costet, P., Abrous, D.N. and Piazza, P.V. (2008) 'Spatial Relational Memory Requires Hippocampal Adult Neurogenesis', *PLoS ONE*, 3(4), p. e1959. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001959>.

Durante, M.A., Kurtenbach, S., Sargi, Z.B., Harbour, J.W., Choi, R., Kurtenbach, S., Goss, G.M., Matsunami, H. and Goldstein, B.J. (2020) 'Single-cell analysis of olfactory neurogenesis and differentiation in adult humans', *Nature Neuroscience*, 23(3), pp. 323–326. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0587-9>.

Ehlers, A., Hackmann, A. and Michael, T. (2004) 'Intrusive re-experiencing in post-traumatic stress disorder: phenomenology, theory, and therapy', *Memory (Hove, England)*, 12(4), pp. 403–415. Available at: <https://doi.org/10.1080/09658210444000025>.

Eichenbaum, H., Yonelinas, A.P. and Ranganath, C. (2007) 'The medial temporal lobe and recognition memory', *Annual Review of Neuroscience*, 30, pp. 123–152. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328>.

Epp, J.R., Mera, R.S., Köhler, S., Josselyn, S.A. and Frankland, P.W. (2016) 'Neurogenesis-mediated forgetting minimizes proactive interference', *Nature Communications*, 7, pp. 5–12. Available at: <https://doi.org/10.1038/ncomms10838>.

Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A.M., Nordborg, C., Peterson, D.A. and Gage, F.H. (1998) 'Neurogenesis in the adult human hippocampus', *Nature Medicine*, 4(11), pp. 1313–1317. Available at: <https://doi.org/10.1038/3305>.

Etkin, A. and Wager, T.D. (2007) 'Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia', *American Journal of Psychiatry*, 164(10), pp. 1476–1488. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030504>.

Evans, A., Terstege, D.J., Scott, G.A., Tsutsui, M. and Epp, J.R. (2022) 'Neurogenesis mediated plasticity is associated with reduced neuronal activity in CA1 during context fear memory retrieval', *Scientific Reports*, 12(1), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10947-w>.

Everson-Rose, S.A., Mendes de Leon, C.F., Bienias, J.L., Wilson, R.S. and Evans, D.A. (2003) 'Early life conditions and cognitive functioning in later life', *American Journal of Epidemiology*, 158(11), pp. 1083–1089. Available at: <https://doi.org/10.1093/aje/kwg263>.

- Famularo, R. and Fenton, T. (1994) 'Early Developmental History and Pediatric Posttraumatic Stress Disorder', *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 148(10), pp. 1032–1038. Available at: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1994.02170100030007>.
- Famularo, R., Kinscherff, R. and Fenton, T. (1992) 'Psychiatric diagnoses of maltreated children: preliminary findings', *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31(5), pp. 863–867. Available at: <https://doi.org/10.1097/00004583-199209000-00013>.
- Fanselow, M.S. (2010) 'From contextual fear to a dynamic view of memory systems', *Trends in Cognitive Sciences*, 14(1), pp. 7–15. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.10.008>.
- Fanselow, M.S. and Dong, H.-W. (2010) 'Are The Dorsal and Ventral Hippocampus functionally distinct structures?', *Neuron*, 65(1), p. 7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>.
- Fanselow, M.S. and Kim, J.J. (1994) 'Acquisition of contextual Pavlovian fear conditioning is blocked by application of an NMDA receptor antagonist D,L-2-amino-5-phosphonovaleric acid to the basolateral amygdala', *Behavioral Neuroscience*, 108(1), pp. 210–212. Available at: <https://doi.org/10.1037/0735-7044.108.1.210>.
- Fanselow, M.S. and Pennington, Z.T. (2018) 'A return to the psychiatric dark ages with a two-system framework for fear', *Behaviour Research and Therapy*, 100, pp. 24–29. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.10.012>.
- Fanselow, M.S. and Sterlace, S.R. (2014) 'Pavlovian fear conditioning: Function, cause, and treatment', in *The Wiley Blackwell handbook of operant and classical conditioning*. Hoboken, NJ, US: Wiley Blackwell, pp. 117–141. Available at: <https://doi.org/10.1002/9781118468135.ch6>.
- Faulkner, R.L., Jang, M.-H., Liu, X.-B., Duan, X., Sailor, K.A., Kim, J.Y., Ge, S., Jones, E.G., Ming, G., Song, H., et al. (2008) 'Development of hippocampal mossy fiber synaptic outputs by new neurons in the adult brain', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(37), pp. 14157–14162. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.0806658105>.
- Fendt, M. and Fanselow, M.S. (1999) 'The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23(5), pp. 743–760. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(99\)00016-0](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(99)00016-0).
- Filippov, V., Kronenberg, G., Pivneva, T., Reuter, K., Steiner, B., Wang, L.P., Yamaguchi, M., Kettenmann, H. and Kempermann, G. (2003) 'Subpopulation of nestin-expressing progenitor cells in the adult murine hippocampus shows electrophysiological and morphological characteristics of astrocytes', *Molecular and Cellular Neurosciences*, 23(3), pp. 373–382. Available at: [https://doi.org/10.1016/s1044-7431\(03\)00060-5](https://doi.org/10.1016/s1044-7431(03)00060-5).
- Fish, E.W., Shahrokh, D., Bagot, R., Caldji, C., Bredy, T., Szyf, M. and Meaney, M.J. (2004) 'Epigenetic Programming of Stress Responses through Variations in Maternal Care', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036(1), pp. 167–180. Available at: <https://doi.org/10.1196/annals.1330.011>.
- Fölsz, O., Trouche, S. and Croset, V. (2023) 'Adult-born neurons add flexibility to hippocampal memories', *Frontiers in Neuroscience*, 17, p. 1128623. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1128623>.
- Fonzo, G.A., Simmons, A.N., Thorp, S.R., Norman, S.B., Paulus, M.P. and Stein, M.B. (2010) 'Exaggerated and disconnected insular-amygdalar blood oxygenation level-dependent response to threat-related emotional faces in women with intimate-partner violence posttraumatic stress disorder', *Biological Psychiatry*, 68(5), pp. 433–441. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.028>.
- Forge, A.J., Drall, K.M., Bourque, S.L., Field, C.J., Kozyrskyj, A.L. and Willing, B.P. (2020) 'The impact of maternal and early life malnutrition on health: a diet-microbe perspective', *BMC Medicine*, 18(1), p. 135. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01584-z>.
- França, T.F.A., Bitencourt, A.M., Maximilla, N.R., Barros, D.M. and Monserrat, J.M. (2017) 'Hippocampal neurogenesis and pattern separation: A meta-analysis of behavioral data', *Hippocampus*, 27(9), pp. 937–950. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.22746>.
- Frankland, P.W., Köhler, S. and Josselyn, S.A. (2013) 'Hippocampal neurogenesis and forgetting', *Trends in Neurosciences*, 36(9), pp. 497–503. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.05.002>.
- Freund, T.F. and Buzsáki, G. (1996) 'Interneurons of the hippocampus', *Hippocampus*, 6(4), pp. 347–470. Available at: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1996\)6:4<347::AID-HIPO1>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:4<347::AID-HIPO1>3.0.CO;2-I).

Gage, F.H. (2019) 'Adult neurogenesis in mammals', *Science*, 364(6443), pp. 827–828. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.aav6885>.

Galatzer-Levy, I.R. and Bryant, R.A. (2013) '636,120 Ways to Have Posttraumatic Stress Disorder', *Perspectives on Psychological Science*, 8(6), pp. 651–662. Available at: <https://doi.org/10.1177/1745691613504115>.

García-Cáceres, C., Lagunas, N., Calmarza-Font, I., Azcoitia, I., Diz-Chaves, Y., García-Segura, L.M., Baquedano, E., Frago, L.M., Argente, J. and Chowen, J.A. (2010) 'Gender differences in the long-term effects of chronic prenatal stress on the HPA axis and hypothalamic structure in rats', *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), pp. 1525–1535. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.05.006>.

Garfinkel, S.N., Abelson, J.L., King, A.P., Sripada, R.K., Wang, X., Gaines, L.M. and Liberzon, I. (2014) 'Impaired contextual modulation of memories in PTSD: an fMRI and psychophysiological study of extinction retention and fear renewal', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(40), pp. 13435–13443. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4287-13.2014>.

Garthe, A., Huang, Z., Kaczmarek, L., Filipkowski, R.K. and Kempermann, G. (2014) 'Not all water mazes are created equal: cyclin D2 knockout mice with constitutively suppressed adult hippocampal neurogenesis do show specific spatial learning deficits', *Genes, Brain, and Behavior*, 13(4), pp. 357–364. Available at: <https://doi.org/10.1111/gbb.12130>.

Ge, S., Goh, E.L.K., Sailor, K.A., Kitabatake, Y., Ming, G. and Song, H. (2006) 'GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain', *Nature*, 439(7076), pp. 589–593. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature04404>.

Ge, S., Yang, C.-H., Hsu, K.-S., Ming, G.-L. and Song, H. (2007) 'A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain', *Neuron*, 54(4), pp. 559–566. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.05.002>.

Gebara, E., Bonaguidi, M.A., Beckervordersandforth, R., Sultan, S., Udry, F., Gijs, P.-J., Lie, D.C., Ming, G.-L., Song, H. and Toni, N. (2016) 'Heterogeneity of Radial Glia-Like Cells in the Adult Hippocampus', *Stem Cells*, 34(4), pp. 997–1010. Available at: <https://doi.org/10.1002/stem.2266>.

Geraciotti, T.D., Baker, D.G., Ekhtor, N.N., West, S.A., Hill, K.K., Bruce, A.B., Schmidt, D., Rounds-Kugler, B., Yehuda, R., Keck, P.E., *et al.* (2001) 'CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder', *The American Journal of Psychiatry*, 158(8), pp. 1227–1230. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1227>.

Geraciotti, T.D., Baker, D.G., Kasckow, J.W., Strawn, J.R., Jeffrey Mulchahey, J., Dashevsky, B.A., Horn, P.S. and Ekhtor, N.N. (2008) 'Effects of trauma-related audiovisual stimulation on cerebrospinal fluid norepinephrine and corticotropin-releasing hormone concentrations in post-traumatic stress disorder', *Psychoneuroendocrinology*, 33(4), pp. 416–424. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.12.012>.

Gilbert, P.E., Kesner, R.P. and Decoteau, W.E. (1998) 'Memory for spatial location: Role of the hippocampus in mediating spatial pattern separation', *Journal of Neuroscience*, 18(2), pp. 804–810. Available at: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-02-00804.1998>.

Gilbert, P.E., Kesner, R.P. and Lee, I. (2001) 'Dissociating hippocampal subregions: A double dissociation between dentate gyrus and CA1', *Hippocampus*, 11(6), pp. 626–636. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.1077>.

Gilbertson, M.W., Shenton, M.E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N.B., Orr, S.P. and Pitman, R.K. (2002) 'Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma', *Nature Neuroscience*, 5(11), pp. 1242–1247. Available at: <https://doi.org/10.1038/nn958>.

Gill, J., Vythilingam, M. and Page, G.G. (2008) 'Low cortisol, high DHEA, and high levels of stimulated TNF- α , and IL-6 in women with PTSD', *Journal of Traumatic Stress*, 21(6), pp. 530–539. Available at: <https://doi.org/10.1002/jts.20372>.

Gilmartin, M.R., Balderston, N.L. and Helmstetter, F.J. (2014) 'Prefrontal cortical regulation of fear learning', *Trends in neurosciences*, 37(8), pp. 455–464. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.05.004>.

Giustino, T.F. and Maren, S. (2015) 'The Role of the Medial Prefrontal Cortex in the Conditioning and Extinction of Fear', *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2015.00298> (Accessed: 19 September 2023).

- Glover, D.A. and Poland, R.E. (2002) 'Urinary cortisol and catecholamines in mothers of child cancer survivors with and without PTSD', *Psychoneuroendocrinology*, 27(7), pp. 805–819. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(01\)00081-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00081-6).
- Glover, V., Bergman, K., Sarkar, P. and O'Connor, T.G. (2009) 'Association between maternal and amniotic fluid cortisol is moderated by maternal anxiety', *Psychoneuroendocrinology*, 34(3), pp. 430–435. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.005>.
- Glover, V. and Hill, J. (2012) 'Sex differences in the programming effects of prenatal stress on psychopathology and stress responses: an evolutionary perspective', *Physiology & Behavior*, 106(5), pp. 736–740. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.02.011>.
- Gold, A.L., Shin, L.M., Orr, S.P., Carson, M.A., Rauch, S.L., Macklin, M.L., Lasko, N.B., Metzger, L.J., Dougherty, D.D., Alpert, N.M., *et al.* (2011) 'Decreased regional cerebral blood flow in medial prefrontal cortex during trauma-unrelated stressful imagery in Vietnam veterans with post-traumatic stress disorder', *Psychological Medicine*, 41(12), pp. 2563–2572. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0033291711000730>.
- Goldman, S.A. and Nottebohm, F. (1983) 'Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 80(8), pp. 2390–2394. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.80.8.2390>.
- Gollwitzer, E.S. and Marsland, B.J. (2015) 'Impact of Early-Life Exposures on Immune Maturation and Susceptibility to Disease', *Trends in Immunology*, 36(11), pp. 684–696. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.09.009>.
- Golub, Y., Kaltwasser, S.F., Mauch, C.P., Herrmann, L., Schmidt, U., Holsboer, F., Czisch, M. and Wotjak, C.T. (2011) 'Reduced hippocampus volume in the mouse model of Posttraumatic Stress Disorder', *Journal of Psychiatric Research*, 45(5), pp. 650–659. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.10.014>.
- Gonçalves, J.T., Bloyd, C.W., Shtrahman, M., Johnston, S.T., Schafer, S.T., Parylak, S.L., Tran, T., Chang, T. and Gage, F.H. (2016a) 'In-vivo imaging of dendritic pruning in dentate granule cells', *Nature neuroscience*, 19(6), pp. 788–791. Available at: <https://doi.org/10.1038/nn.4301>.
- Gonçalves, J.T., Schafer, S.T. and Gage, F.H. (2016b) 'Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior', *Cell*, 167(4), pp. 897–914. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.021>.
- Gould, E., Reeves, A.J., Fallah, M., Tanapat, P., Gross, C.G. and Fuchs, E. (1999a) 'Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(9), pp. 5263–5267. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.9.5263>.
- Gould, E., Reeves, A.J., Graziano, M.S. and Gross, C.G. (1999b) 'Neurogenesis in the neocortex of adult primates', *Science (New York, N.Y.)*, 286(5439), pp. 548–552. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.286.5439.548>.
- Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B.S., Flügge, G. and Fuchs, E. (1998) 'Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(6), pp. 3168–3171. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.3168>.
- Gould, E., Vail, N., Wagers, M. and Gross, C.G. (2001) 'Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(19), pp. 10910–10917. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.181354698>.
- Graignic-philippe, R., Dayan, J., Chokron, S., Jacquet, A. and Tordjman, S. (2014) 'Neuroscience and Biobehavioral Reviews Effects of prenatal stress on fetal and child development : A critical literature review', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 43, pp. 137–162. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.022>.
- Green, M.K., Rani, C.S.S., Joshi, A., Soto-Piña, A.E., Martinez, P.A., Frazer, A., Strong, R. and Morilak, D.A. (2011) 'Prenatal stress induces long term stress vulnerability, compromising stress response systems in the brain and impairing extinction of conditioned fear after adult stress', *Neuroscience*, 192, pp. 438–451. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.041>.
- Griffin, W.C., Skinner, H.D., Salm, A.K. and Birkle, D.L. (2003) 'Mild prenatal stress in rats is associated with enhanced conditioned fear', *Physiology & Behavior*, 79(2), pp. 209–215. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(03\)00097-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(03)00097-0).
- Grillon, C. and Morgan III, C.A. (1999) 'Fear-potentiated startle conditioning to explicit and contextual cues in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder', *Journal of Abnormal Psychology*, 108(1), pp. 134–142. Available at: <https://doi.org/10.1037/0021-843X.108.1.134>.

Gröger, N., Matas, E., Gos, T., Lesse, A., Poeggel, G., Braun, K. and Bock, J. (2016) 'The transgenerational transmission of childhood adversity: behavioral, cellular, and epigenetic correlates', *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 123(9), pp. 1037–1052. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1570-1>.

Gu, Y., Arruda-Carvalho, M., Wang, J., Janoschka, S.R., Josselyn, S.A., Frankland, P.W. and Ge, S. (2012) 'Optical controlling reveals time-dependent roles for adult-born dentate granule cells', *Nature Neuroscience*, 15(12), pp. 1700–1706. Available at: <https://doi.org/10.1038/nn.3260>.

Gur, T.L., Shay, L., Palkar, A.V., Fisher, S., Varaljay, V.A., Dowd, S. and Bailey, M.T. (2017) 'Prenatal stress affects placental cytokines and neurotrophins, commensal microbes, and anxiety-like behavior in adult female offspring', *Brain, Behavior, and Immunity*, 64, pp. 50–58. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.021>.

Gutteling, B.M., de Weerth, C., Zandbelt, N., Mulder, E.J.H., Visser, G.H.A. and Buitelaar, J.K. (2006) 'Does Maternal Prenatal Stress Adversely Affect the Child's Learning and Memory at Age Six?', *Journal of Abnormal Child Psychology*, 34(6), pp. 787–796. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10802-006-9054-7>.

Hagenaars, M.A., Oitzl, M. and Roelofs, K. (2014) 'Updating freeze: Aligning animal and human research', *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, pp. 165–176. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.07.021>.

Hahn, C.-G., Han, L.-Y., Rawson, N.E., Mirza, N., Borgmann-Winter, K., Lenox, R.H. and Arnold, S.E. (2005) 'In vivo and in vitro neurogenesis in human olfactory epithelium', *Journal of Comparative Neurology*, 483(2), pp. 154–163. Available at: <https://doi.org/10.1002/cne.20424>.

Halligan, S.L., Michael, T., Clark, D.M. and Ehlers, A. (2003) 'Posttraumatic stress disorder following assault: The role of cognitive processing, trauma memory, and appraisals', *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 71(3), pp. 419–431. Available at: <https://doi.org/10.1037/0022-006X.71.3.419>.

Hamada, H. and Matthews, S.G. (2019) 'Prenatal programming of stress responsiveness and behaviours: Progress and perspectives', *Journal of Neuroendocrinology*, 31(3). Available at: <https://doi.org/10.1111/jne.12674>.

Hamann, S.B., Ely, T.D., Grafton, S.T. and Kilts, C.D. (1999) 'Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli', *Nature Neuroscience*, 2(3), pp. 289–293. Available at: <https://doi.org/10.1038/6404>.

Hamilton, A. (1901) 'The division of differentiated cells in the central nervous system of the white rat', *Journal of Comparative Neurology*, 11(4), pp. 297–320. Available at: <https://doi.org/10.1002/cne.910110403>.

Harris, A. and Seckl, J. (2011) 'Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease', *Hormones and Behavior*, 59(3), pp. 279–289. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.06.007>.

Hartley, T., Lever, C., Burgess, N. and O'Keefe, J. (2014) 'Space in the brain: how the hippocampal formation supports spatial cognition', *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1635), p. 20120510. Available at: <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0510>.

Hayes, J.P., LaBar, K.S., McCarthy, G., Selgrade, E., Nasser, J., Dolcos, F., VISN 6 Mid-Atlantic MIRECC workgroup and Morey, R.A. (2011) 'Reduced hippocampal and amygdala activity predicts memory distortions for trauma reminders in combat-related PTSD', *Journal of Psychiatric Research*, 45(5), pp. 660–669. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.10.007>.

Heigele, S., Sultan, S., Toni, N. and Bischofberger, J. (2016) 'Bidirectional GABAergic control of action potential firing in newborn hippocampal granule cells', *Nature Neuroscience*, 19(2), pp. 263–270. Available at: <https://doi.org/10.1038/nn.4218>.

Hendricks, W.D., Chen, Y., Bensen, A.L., Westbrook, G.L. and Schnell, E. (2017) 'Short-Term Depression of Sprouted Mossy Fiber Synapses from Adult-Born Granule Cells', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(23), pp. 5722–5735. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0761-17.2017>.

Hendrickson, R.C. and Raskind, M.A. (2016) 'Noradrenergic dysregulation in the pathophysiology of PTSD', *Experimental Neurology*, 284, pp. 181–195. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.05.014>.

Henke, K. (2010) 'A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness', *Nature Reviews Neuroscience*, 11(7), pp. 523–532. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn2850>.

Hennings, A.C., McClay, M., Lewis-Peacock, J.A. and Dunsmoor, J.E. (2020) 'Contextual reinstatement promotes extinction generalization in healthy adults but not PTSD', *Neuropsychologia*, 147, p. 107573. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107573>.

Henry, C., Kabbaj, M., Simon, H., Le Moal, M. and Maccari, S. (1994) 'Prenatal Stress Increases the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Response in Young and Adult Rats', *Journal of Neuroendocrinology*, 6(3), pp. 341–345. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1994.tb00591.x>.

Hernández-Mercado, K. and Zepeda, A. (2021) 'Morris Water Maze and Contextual Fear Conditioning Tasks to Evaluate Cognitive Functions Associated With Adult Hippocampal Neurogenesis', *Frontiers in Neuroscience*, 15, p. 782947. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.782947>.

Herringa, R., Phillips, M., Almeida, J., Insana, S. and Germain, A. (2012) 'Post-traumatic stress symptoms correlate with smaller subgenual cingulate, caudate, and insula volumes in unmedicated combat veterans', *Psychiatry Research*, 203(2–3), pp. 139–145. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.02.005>.

Hill, A.S., Sahay, A. and Hen, R. (2015) 'Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis is Sufficient to Reduce Anxiety and Depression-Like Behaviors', *Neuropsychopharmacology*, 40(10), pp. 2368–2378. Available at: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.85>.

Holmes, S.E., Scheinost, D., DellaGioia, N., Davis, M.T., Matuskey, D., Pietrzak, R.H., Hampson, M., Krystal, J.H. and Esterlis, I. (2018) 'Cerebellar and Prefrontal Cortical Alterations in PTSD: Structural and Functional Evidence', *Chronic Stress*, 2, p. 2470547018786390. Available at: <https://doi.org/10.1177/2470547018786390>.

Hoover, W.B. and Vertes, R.P. (2007) 'Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat', *Brain Structure & Function*, 212(2), pp. 149–179. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00429-007-0150-4>.

Huckleberry, K.A. and Shansky, R.M. (2021) 'The unique plasticity of hippocampal adult-born neurons: Contributing to a heterogeneous dentate', *Hippocampus*, 31(6), pp. 543–556. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.23318>.

Huckleberry, K.A., Shue, F., Copeland, T., Chitwood, R.A., Yin, W. and Drew, M.R. (2018) 'Dorsal and ventral hippocampal adult-born neurons contribute to context fear memory', *Neuropsychopharmacology*, 43(12), pp. 2487–2496. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0109-6>.

Hughes, K.C. and Shin, L.M. (2011) 'Functional neuroimaging studies of post-traumatic stress disorder', *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(2), pp. 275–285. Available at: <https://doi.org/10.1586/ern.10.198>.

Hunsaker, M.R. and Kesner, R.P. (2013) 'The operation of pattern separation and pattern completion processes associated with different attributes or domains of memory', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(1), pp. 36–58. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.09.014>.

Huttenlocher, P.R. and Dabholkar, A.S. (1997) 'Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex', *The Journal of Comparative Neurology*, 387(2), pp. 167–178. Available at: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971020\)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971020)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z).

Hvoslef-Eide, M. and Oomen, C.A. (2016) 'Adult neurogenesis and pattern separation in rodents: A critical evaluation of data, tasks and interpretation', *Frontiers in Biology*, 11(3), pp. 168–181. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11515-016-1406-2>.

Ikkrar, T., Guo, N., He, K., Besnard, A., Levinson, S., Hill, A., Lee, H.K., Hen, R., Xu, X. and Sahay, A. (2013) 'Adult neurogenesis modifies excitability of the dentate gyrus', *Frontiers in Neural Circuits*, 7(DEC), pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00204>.

Imayoshi, I., Sakamoto, M., Ohtsuka, T., Takao, K., Miyakawa, T., Yamaguchi, M., Mori, K., Ikeda, T., Itohara, S. and Kageyama, R. (2008) 'Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain', *Nature Neuroscience*, 11(10), pp. 1153–1161. Available at: <https://doi.org/10.1038/nn.2185>.

Iyengar, S.S., LaFrancois, J.J., Friedman, D., Drew, L.J., Denny, C.A., Burghardt, N.S., Wu, M.V., Hsieh, J., Hen, R. and Scharfman, H.E. (2015) 'Suppression of Adult Neurogenesis Increases the Acute Effects of Kainic Acid', *Experimental neurology*, 264, pp. 135–149. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.11.009>.

Janak, P.H. and Tye, K.M. (2015) 'From circuits to behaviour in the amygdala', *Nature*, 517(7534), pp. 284–292. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature14188>.

Jay, T.M., Glowinski, J. and Thierry, A.M. (1989) 'Selectivity of the hippocampal projection to the prelimbic area of the prefrontal cortex in the rat', *Brain Research*, 505(2), pp. 337–340. Available at: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)91464-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91464-9).

Jelinek, L., Randjbar, S., Seifert, D., Kellner, M. and Moritz, S. (2009) 'The organization of autobiographical and nonautobiographical memory in posttraumatic stress disorder (PTSD)', *Journal of Abnormal Psychology*, 118(2), pp. 288–298. Available at: <https://doi.org/10.1037/a0015633>.

Johansen, J.P., Tarpley, J.W., LeDoux, J.E. and Blair, H.T. (2010) 'Neural substrates for expectation-modulated fear learning in the amygdala and periaqueductal gray', *Nature Neuroscience*, 13(8), pp. 979–986. Available at: <https://doi.org/10.1038/nn.2594>.

Johnston, S.T., Shtrahman, M., Parylak, S., Gonçalves, J.T. and Gage, F.H. (2016) 'Paradox of pattern separation and adult neurogenesis: A dual role for new neurons balancing memory resolution and robustness', *Neurobiology of Learning and Memory*, 129, pp. 60–68. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.10.013>.

Jones, C., Harvey, A.G. and Brewin, C.R. (2007) 'The organisation and content of trauma memories in survivors of road traffic accidents', *Behaviour Research and Therapy*, 45(1), pp. 151–162. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.02.004>.

Kaczurkin, A.N., Burton, P.C., Chazin, S.M., Manbeck, A.B., Espensen-Sturges, T., Cooper, S.E., Sponheim, S.R. and Lissek, S. (2017) 'Neural Substrates of Overgeneralized Conditioned Fear in PTSD', *The American Journal of Psychiatry*, 174(2), pp. 125–134. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15121549>.

Kaouane, N., Porte, Y., Vallée, M., Brayda-Bruno, L., Mons, N., Calandreau, L., Marighetto, A., Piazza, P.V. and Desmedt, A. (2012) 'Glucocorticoids can induce PTSD-like memory impairments in mice', *Science*, 335(6075), pp. 1510–1513. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1207615>.

Kaplan, M.S. (1981) 'Neurogenesis in the 3-month-old rat visual cortex', *The Journal of Comparative Neurology*, 195(2), pp. 323–338. Available at: <https://doi.org/10.1002/cne.901950211>.

Kaplan, M.S. and Hinds, J.W. (1977) 'Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs', *Science (New York, N.Y.)*, 197(4308), pp. 1092–1094. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.887941>.

Kaplan, M.S., McNelly, N.A. and Hinds, J.W. (1985) 'Population dynamics of adult-formed granule neurons of the rat olfactory bulb', *The Journal of Comparative Neurology*, 239(1), pp. 117–125. Available at: <https://doi.org/10.1002/cne.902390110>.

Kapoor, A., Kostaki, A., Janus, C. and Matthews, S.G. (2009) 'The effects of prenatal stress on learning in adult offspring is dependent on the timing of the stressor', *Behavioural Brain Research*, 197(1), pp. 144–149. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.08.018>.

Kapoor, A., Petropoulos, S. and Matthews, S.G. (2008) 'Fetal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and behavior by synthetic glucocorticoids', *Brain Research Reviews*, 57(2), pp. 586–595. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.06.013>.

Kapp, B.S., Frysinger, R.C., Gallagher, M. and Haselton, J.R. (1979) 'Amygdala central nucleus lesions: Effect on heart rate conditioning in the rabbit', *Physiology & Behavior*, 23(6), pp. 1109–1117. Available at: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(79\)90304-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(79)90304-4).

Karatsoreos, I.N. and McEwen, B.S. (2011) 'Psychobiological allostasis: Resistance, resilience and vulnerability', *Trends in Cognitive Sciences*, 15(12), pp. 576–584. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.10.005>.

Karl, A., Schaefer, M., Malta, L.S., Dörfel, D., Rohleder, N. and Werner, A. (2006) 'A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD', *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(7), pp. 1004–1031. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2006.03.004>.

Kee, N., Teixeira, C.M., Wang, A.H. and Frankland, P.W. (2007) 'Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus', *Nature Neuroscience*, 10(3), pp. 355–362. Available at: <https://doi.org/10.1038/nn1847>.

- Kempermann, G. (2022) 'What Is Adult Hippocampal Neurogenesis Good for?', *Frontiers in Neuroscience*, 16(April), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.852680>.
- Kempermann, G., Gage, F.H., Aigner, L., Song, H., Curtis, M.A., Thuret, S., Kuhn, H.G., Jessberger, S., Frankland, P.W., Cameron, H.A., *et al.* (2018) 'Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions', *Cell Stem Cell*, 23(1), pp. 25–30. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.004>.
- Kempermann, G., Jessberger, S., Steiner, B. and Kronenberg, G. (2004) 'Milestones of neuronal development in the adult hippocampus', *Trends in Neurosciences*, 27(8), pp. 447–452. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.05.013>.
- Kendler, K.S., Kuhn, J. and Prescott, C.A. (2004) 'The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression', *The American Journal of Psychiatry*, 161(4), pp. 631–636. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.631>.
- Kerloch, T., Clavreul, S., Goron, A., Abrous, D.N. and Pacary, E. (2019) 'Dentate Granule Neurons Generated During Perinatal Life Display Distinct Morphological Features Compared With Later-Born Neurons in the Mouse Hippocampus', *Cerebral Cortex*, 29(8), pp. 3527–3539. Available at: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy224>.
- Kerloch, T., Farrugia, F., Bouit, L., Maître, M., Terral, G., Koehl, M., Mortessagne, P., Heng, J.I.-T., Blanchard, M., Doat, H., *et al.* (2021) 'The atypical Rho GTPase Rnd2 is critical for dentate granule neuron development and anxiety-like behavior during adult but not neonatal neurogenesis', *Molecular Psychiatry*, 26(12), pp. 7280–7295. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01301-z>.
- Kerr, K.M., Agster, K.L., Furtak, S.C. and Burwell, R.D. (2007) 'Functional neuroanatomy of the parahippocampal region: the lateral and medial entorhinal areas', *Hippocampus*, 17(9), pp. 697–708. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.20315>.
- Kesner, R.P. (2018) 'An analysis of dentate gyrus function (an update)', *Behavioural Brain Research*, 354, pp. 84–91. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.07.033>.
- Kessler, R.C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Benjet, C., Bromet, E.J., Cardoso, G., Degenhardt, L., de Girolamo, G., Dinolova, R.V., Ferry, F., *et al.* (2017) 'Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys', *European Journal of Psychotraumatology*, 8. Available at: <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1353383>.
- Khalaf, O., Resch, S., Dixsaut, L., Gorden, V., Glauser, L. and Gräff, J. (2018) 'Reactivation of recall-induced neurons contributes to remote fear memory attenuation', *Science*, 360(6394), pp. 1239–1242. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.aas9875>.
- Kheirbek, M.A., Drew, L.J., Burghardt, N.S., Costantini, D.O., Tannenholz, L., Ahmari, S.E., Zeng, H., Fenton, A.A. and Hen, R. (2013) 'Differential Control of Learning and Anxiety along the Dorsoventral Axis of the Dentate Gyrus', *Neuron*, 77(5), pp. 955–968. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.038>.
- Kheirbek, M.A. and Hen, R. (2014) 'Add neurons, subtract anxiety', *Scientific American*, 311(1), pp. 62–67.
- Kheirbek, M.A., Klemenhagen, K.C., Sahay, A. and Hen, R. (2012) 'Neurogenesis and generalization: A new approach to stratify and treat anxiety disorders', *Nature Neuroscience*, 15(12), pp. 1613–1620. Available at: <https://doi.org/10.1038/nn.3262>.
- Kim, J.J. and Fanselow, M.S. (1992) 'Modality-specific retrograde amnesia of fear', *Science*, 256(5057), pp. 675–677. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1585183>.
- Kim, W.B. and Cho, J.-H. (2020) 'Encoding of contextual fear memory in hippocampal–amygdala circuit', *Nature Communications*, 11(1), p. 1382. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15121-2>.
- Kirwan, C.B. and Stark, C.E.L. (2007) 'Overcoming interference: An fMRI investigation of pattern separation in the medial temporal lobe', *Learning and Memory*, 14(9), pp. 625–633. Available at: <https://doi.org/10.1101/lm.663507>.
- Kitayama, N., Quinn, S. and Bremner, J.D. (2006) 'Smaller volume of anterior cingulate cortex in abuse-related posttraumatic stress disorder', *Journal of Affective Disorders*, 90(2–3), pp. 171–174. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.11.006>.
- Klaassens, E.R., Giltay, E.J., Cuijpers, P., van Veen, T. and Zitman, F.G. (2012) 'Adulthood trauma and HPA-axis functioning in healthy subjects and PTSD patients: A meta-analysis', *Psychoneuroendocrinology*, 37(3), pp. 317–331. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.07.003>.

de Kloet, C.S., Vermetten, E., Geuze, E., Lentjes, E.G.W.M., Heijnen, C.J., Stalla, G.K. and Westenberg, H.G.M. (2007) 'Elevated plasma corticotrophin-releasing hormone levels in veterans with posttraumatic stress disorder', in E.R. De Kloet, M.S. Oitzl, and E. Vermetten (eds) *Progress in Brain Research*. Elsevier (Stress Hormones and Post Traumatic Stress Disorder Basic Studies and Clinical Perspectives), pp. 287–291. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)67025-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)67025-3).

Knierim, J.J. (2015) 'The hippocampus', *Current Biology*, 25(23), pp. R1116–R1121. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.049>.

Ko, H.-G., Jang, D.-J., Son, J., Kwak, C., Choi, J.-H., Ji, Y.-H., Lee, Y.-S., Son, H. and Kaang, B.-K. (2009) 'Effect of ablated hippocampal neurogenesis on the formation and extinction of contextual fear memory', *Molecular Brain*, 2(1), p. 1. Available at: <https://doi.org/10.1186/1756-6606-2-1>.

Kobayashi, I. and Delahanty, D.L. (2014) 'Awake/sleep cortisol levels and the development of posttraumatic stress disorder in injury patients with peritraumatic dissociation', *Psychological trauma : theory, research, practice and policy*, 6(5), pp. 449–456. Available at: <https://doi.org/10.1037/a0033013>.

Koehl, M., Darnaudéry, M., Dulluc, J., Van Reeth, O., Le Moal, M. and Maccari, S. (1999) 'Prenatal stress alters circadian activity of hypothalamo-pituitary-adrenal axis and hippocampal corticosteroid receptors in adult rats of both gender', *Journal of Neurobiology*, 40(3), pp. 302–315.

Koehl, M., Lemaire, V., Le Moal, M. and Abrous, D.N. (2009) 'Age-dependent effect of prenatal stress on hippocampal cell proliferation in female rats', *European Journal of Neuroscience*, 29(3), pp. 635–640. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06608.x>.

Koehl, M., Lemaire, V., Vallée, M., Abrous, N., Piazza, P.V., Mayo, W., Maccari, S. and le Moal, M. (2001) 'Long term neurodevelopmental and behavioral effects of perinatal life events in rats', *Neurotoxicity Research*, 3(1), pp. 65–83. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF03033231>.

Koenen, K.C., Ratanatharathorn, A., Ng, L., McLaughlin, K.A., Bromet, E.J., Stein, D.J., Karam, E.G., Ruscio, A.M., Benjet, C., Scott, K., *et al.* (2017) 'Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys', *Psychological Medicine*, 47(13), pp. 2260–2274. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0033291717000708>.

Kohara, K., Pignatelli, M., Rivest, A.J., Jung, H.-Y., Kitamura, T., Suh, J., Frank, D., Kajikawa, K., Mise, N., Obata, Y., *et al.* (2014) 'Cell type-specific genetic and optogenetic tools reveal hippocampal CA2 circuits', *Nature Neuroscience*, 17(2), pp. 269–279. Available at: <https://doi.org/10.1038/nn.3614>.

Kokoeva, M.V., Yin, H. and Flier, J.S. (2005) 'Neurogenesis in the hypothalamus of adult mice: potential role in energy balance', *Science (New York, N.Y.)*, 310(5748), pp. 679–683. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1115360>.

van der Kolk, B.A. and Fisler, R. (1995) 'Dissociation and the fragmentary nature of traumatic memories: Overview and exploratory study', *Journal of Traumatic Stress*, 8(4), pp. 505–525. Available at: <https://doi.org/10.1002/jts.2490080402>.

Kornack, D.R. and Rakic, P. (1999) 'Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(10), pp. 5768–5773. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.10.5768>.

Koso, M. and Hansen, S. (2006) 'Executive function and memory in posttraumatic stress disorder: a study of Bosnian war veterans', *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 21(3), pp. 167–173. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.06.004>.

Kredlow, M.A., Fenster, R.J., Laurent, E.S., Ressler, K.J. and Phelps, E.A. (2021) 'Prefrontal cortex, amygdala, and threat processing : implications for PTSD', *Neuropsychopharmacology*, (August), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01155-7>.

Krontira, A.C., Cruceanu, C. and Binder, E.B. (2020) 'Glucocorticoids as Mediators of Adverse Outcomes of Prenatal Stress', *Trends in Neurosciences*, 43(6), pp. 394–405. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.03.008>.

Krueppel, R., Remy, S. and Beck, H. (2011) 'Dendritic integration in hippocampal dentate granule cells', *Neuron*, 71(3), pp. 512–528. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.043>.

Kucmin, T., Kucmin, A., Nogalski, A., Sojczuk, S. and Jojczuk, M. (2016) 'History of trauma and posttraumatic disorders in literature', *Psychiatria Polska*, 50(1), pp. 269–281. Available at: <https://doi.org/10.12740/PP/43039>.

Kühn, S. and Gallinat, J. (2013) 'Gray matter correlates of posttraumatic stress disorder: a quantitative meta-analysis', *Biological Psychiatry*, 73(1), pp. 70–74. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.029>.

Kumar, D., Koyanagi, I., Carrier-Ruiz, A., Vergara, P., Srinivasan, S., Sugaya, Y., Kasuya, M., Yu, T.S., Vogt, K.E., Muratani, M., et al. (2020) 'Sparse Activity of Hippocampal Adult-Born Neurons during REM Sleep Is Necessary for Memory Consolidation', *Neuron*, 107(3), pp. 552–565.e10. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.05.008>.

Kuo, J.R., Kaloupek, D.G. and Woodward, S.H. (2012) 'Amygdala Volume in Combat-Exposed Veterans With and Without Posttraumatic Stress Disorder', *Archives of General Psychiatry*, 69(10), p. 1080. Available at: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.73>.

Lahti, J., Räikkönen, K., Sovio, U., Miettunen, J., Hartikainen, A.-L., Pouta, A., Taanila, A., Joukamaa, M., Järvelin, M.-R. and Veijola, J. (2009) 'Early-life origins of schizotypal traits in adulthood', *The British Journal of Psychiatry*, 195(2), pp. 132–137. Available at: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.054387>.

LaLumiere, R.T., McGaugh, J.L. and McIntyre, C.K. (2017) 'Emotional Modulation of Learning and Memory: Pharmacological Implications', *Pharmacological Reviews*, 69(3), pp. 236–255. Available at: <https://doi.org/10.1124/pr.116.013474>.

Lange, I., Goossens, L., Michiels, S., Bakker, J., Lissek, S., Papalini, S., Verhagen, S., Leibold, N., Marcelis, M., Wichers, M., et al. (2017) 'Behavioral pattern separation and its link to the neural mechanisms of fear generalization', *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(11), pp. 1720–1729. Available at: <https://doi.org/10.1093/scan/nsx104>.

Lanius, R.A., Williamson, P.C., Boksman, K., Densmore, M., Gupta, M., Neufeld, R.W.J., Gati, J.S. and Menon, R.S. (2002) 'Brain activation during script-driven imagery induced dissociative responses in PTSD: a functional magnetic resonance imaging investigation', *Biological Psychiatry*, 52(4), pp. 305–311. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01367-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01367-7).

Laplagne, D.A., Espósito, M.S., Piatti, V.C., Morgenstern, N.A., Zhao, C., van Praag, H., Gage, F.H. and Schinder, A.F. (2006) 'Functional convergence of neurons generated in the developing and adult hippocampus', *PLoS biology*, 4(12), p. e409. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040409>.

Laplanche, D.P., Barr, R.G., Brunet, A., Galbaud du Fort, G., Meaney, M.L., Saucier, J.-F., Zelazo, P.R. and King, S. (2004) 'Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers', *Pediatric Research*, 56(3), pp. 400–410. Available at: <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000136281.34035.44>.

Lattin, C.R. and Kelly, T.R. (2020) 'Glucocorticoid negative feedback as a potential mediator of trade-offs between reproduction and survival', *General and Comparative Endocrinology*, 286, p. 113301. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2019.113301>.

Lazarus, R.S. (1966) *Psychological stress and the coping process*. New York, NY, US: McGraw-Hill (Psychological stress and the coping process).

Lazarus, R.S. and Folkman, S. (1984) *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer.

LeDoux, J. (2007) 'The amygdala', *Current biology: CB*, 17(20), pp. R868–874. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.005>.

LeDoux, J.E. and Hofmann, S.G. (2018) 'The subjective experience of emotion: a fearful view', *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 19, pp. 67–72. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.09.011>.

LeDoux, J.E. and Pine, D.S. (2016) 'Using Neuroscience to Help Understand Fear and Anxiety: A Two-System Framework', *American Journal of Psychiatry*, 173(11), pp. 1083–1093. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030353>.

Lee, E.J., Son, G.H., Chung, S., Lee, S., Kim, J., Choi, S. and Kim, K. (2011) 'Impairment of Fear Memory Consolidation in Maternally Stressed Male Mouse Offspring: Evidence for Nongenomic Glucocorticoid Action on the Amygdala', *The Journal of Neuroscience*, 31(19), pp. 7131–7140. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4692-10.2011>.

Lee, H. and Thuret, S. (2018) 'Adult Human Hippocampal Neurogenesis: Controversy and Evidence', *Trends in Molecular Medicine*, 24(6), pp. 521–522. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.04.002>.

Lehrner, A., Daskalakis, N. and Yehuda, R. (2016) 'Cortisol and the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis in PTSD', in *Posttraumatic Stress Disorder*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 265–290. Available at: <https://doi.org/10.1002/9781118356142.ch11>.

- Lemaire, V., Koehl, M., Le Moal, M. and Abrous, D.N. (2000) 'Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20), pp. 11032–11037. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.97.20.11032>.
- Leslie, A.T., Akers, K.G., Krakowski, A.D., Stone, S.S.D., Sakaguchi, M., Arruda-Carvalho, M. and Frankland, P.W. (2011) 'Impact of early adverse experience on complexity of adult-generated neurons', *Translational Psychiatry*, 1(8), p. e35. Available at: <https://doi.org/10.1038/tp.2011.38>.
- Leutgeb, J.K., Leutgeb, S., Moser, M.B. and Moser, E.I. (2007) 'Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus', *Science*, 315(5814), pp. 961–966. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1135801>.
- Levitt, P. (2003) 'Structural and functional maturation of the developing primate brain', *The Journal of Pediatrics*, 143(4 Suppl), pp. S35–45. Available at: [https://doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00400-1](https://doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00400-1).
- Levy-Gigi, E., Szabó, C., Kelemen, O. and Kéri, S. (2013) 'Association Among Clinical Response, Hippocampal Volume, and FKBP5 Gene Expression in Individuals with Posttraumatic Stress Disorder Receiving Cognitive Behavioral Therapy', *Biological Psychiatry*, 74(11), pp. 793–800. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.017>.
- LeWinn, K.Z., Stroud, L.R., Molnar, B.E., Ware, J.H., Koenen, K.C. and Buka, S.L. (2009) 'Elevated maternal cortisol levels during pregnancy are associated with reduced childhood IQ', *International Journal of Epidemiology*, 38(6), pp. 1700–1710. Available at: <https://doi.org/10.1093/ije/dyp200>.
- Lewis, P.F. and Emerman, M. (1994) 'Passage through mitosis is required for oncoretroviruses but not for the human immunodeficiency virus', *Journal of Virology*, 68(1), pp. 510–516.
- Li, Y.D., Luo, Y.J., Chen, Z.K., Quintanilla, L., Cherasse, Y., Zhang, L., Lazarus, M., Huang, Z.L. and Song, J. (2022) 'Hypothalamic modulation of adult hippocampal neurogenesis in mice confers activity-dependent regulation of memory and anxiety-like behavior', *Nature Neuroscience*, 25(5), pp. 630–645. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01065-x>.
- Li, Y.D., Luo, Y.J. and Song, J. (2023) 'Optimizing memory performance and emotional states: multi-level enhancement of adult hippocampal neurogenesis', *Current Opinion in Neurobiology*, 79. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2023.102693>.
- Liberzon, I. and Abelson, J.L. (2016) 'Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder', *Neuron*, 92(1), pp. 14–30. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.039>.
- Liberzon, I., Krstov, M. and Young, E.A. (1997) 'Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback', *Psychoneuroendocrinology*, 22(6), pp. 443–453. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(97\)00044-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(97)00044-9).
- Liberzon, I., Taylor, S.F., Amdur, R., Jung, T.D., Chamberlain, K.R., Minoshima, S., Koeppe, R.A. and Fig, L.M. (1999) 'Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli', *Biological Psychiatry*, 45(7), pp. 817–826. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00246-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00246-7).
- Lin, Y., Xu, J., Huang, J., Jia, Y., Zhang, J., Yan, C. and Zhang, J. (2017) 'Effects of prenatal and postnatal maternal emotional stress on toddlers' cognitive and temperamental development', *Journal of Affective Disorders*, 207, pp. 9–17. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.010>.
- Lin, Y.-L. and Wang, S. (2014) 'Prenatal lipopolysaccharide exposure increases depression-like behaviors and reduces hippocampal neurogenesis in adult rats', *Behavioural Brain Research*, 259, pp. 24–34. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.10.034>.
- Lindauer, R.J.L., Vlieger, E.-J., Jalink, M., Olff, M., Carlier, I.V.E., Majoie, C.B.L.M., den Heeten, G.J. and Gersons, B.P.R. (2004) 'Smaller hippocampal volume in Dutch police officers with posttraumatic stress disorder', *Biological Psychiatry*, 56(5), pp. 356–363. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.05.021>.
- Lissek, S., Biggs, A.L., Rabin, S.J., Cornwell, B.R., Alvarez, R.P., Pine, D.S. and Grillon, C. (2008) 'Generalization of Conditioned Fear-Potentiated Startle in Humans', *Behaviour research and therapy*, 46(5), pp. 678–687. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brat.2008.02.005>.
- Lissek, S., Kaczkurkin, A.N., Rabin, S., Geraci, M., Pine, D.S. and Grillon, C. (2014) 'Generalized anxiety disorder is associated with overgeneralization of classically conditioned fear', *Biological Psychiatry*, 75(11), pp. 909–915. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.025>.

- Lissek, S. and van Meurs, B. (2015) 'Learning models of PTSD: Theoretical accounts and psychobiological evidence', *International Journal of Psychophysiology*, 98(3), pp. 594–605. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.11.006>.
- Lissek, S., Rabin, S., Heller, R.E., Lukenbaugh, D., Geraci, M., Pine, D.S. and Grillon, C. (2010) 'Overgeneralization of conditioned fear as a pathogenic marker of panic disorder', *The American Journal of Psychiatry*, 167(1), pp. 47–55. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030410>.
- Liu, D., Diorio, J., Day, J.C., Francis, D.D. and Meaney, M.J. (2000) 'Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats', *Nature Neuroscience*, 3(8), pp. 799–806. Available at: <https://doi.org/10.1038/77702>.
- Llorens-Martín, M., Jurado-Arjona, J., Avila, J. and Hernández, F. (2015) 'Novel connection between newborn granule neurons and the hippocampal CA2 field', *Experimental Neurology*, 263, pp. 285–292. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.10.021>.
- Lods, M., Mortessagne, P., Pacary, E., Terral, G., Farrugia, F., Mazier, W., Masachs, N., Charrier, V., Cota, D., Ferreira, G., et al. (2022) 'Chemogenetic stimulation of adult neurogenesis, and not neonatal neurogenesis, is sufficient to improve long-term memory accuracy', *Progress in Neurobiology*, 219, p. 102364. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2022.102364>.
- Lods, M., Pacary, E., Mazier, W., Farrugia, F., Mortessagne, P., Masachs, N., Charrier, V., Massa, F., Cota, D., Ferreira, G., et al. (2021) 'Adult-born neurons immature during learning are necessary for remote memory reconsolidation in rats', *Nature Communications*, 12(1), pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22069-4>.
- Logue, M.W., van Rooij, S.J.H., Dennis, E.L., Davis, S.L., Hayes, J.P., Stevens, J.S., Densmore, M., Haswell, C.C., Ipser, J., Koch, S.B.J., et al. (2018) 'Smaller Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder: A Multisite ENIGMA-PGC Study: Subcortical Volumetry Results From Posttraumatic Stress Disorder Consortia', *Biological Psychiatry*, 83(3), pp. 244–253. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.006>.
- van de Loo, K.F.E., Vlenterie, R., Nikkels, S.J., Merkus, P.J.F.M., Roukema, J., Verhaak, C.M., Roeleveld, N. and van Gelder, M.M.H.J. (2018) 'Depression and anxiety during pregnancy: The influence of maternal characteristics', *Birth*, 45(4), pp. 478–489. Available at: <https://doi.org/10.1111/birt.12343>.
- López, J.F., Akil, H. and Watson, S.J. (1999) 'Neural circuits mediating stress', *Biological Psychiatry*, 46(11), pp. 1461–1471. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00266-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00266-8).
- Louvar, H., Maccari, S. and Darnaudéry, M. (2005) 'Prenatal stress affects behavioral reactivity to an intense stress in adult female rats', *Brain Research*, 1031(1), pp. 67–73. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.10.025>.
- Lucassen, P.J., Fitzsimons, C.P., Salta, E. and Maletic-Savatic, M. (2020a) 'Adult neurogenesis, human after all (again): Classic, optimized, and future approaches', *Behavioural Brain Research*, 381, p. 112458. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112458>.
- Lucassen, P.J., Toni, N., Kempermann, G., Frisen, J., Gage, F.H. and Swaab, D.F. (2020b) 'Limits to human neurogenesis—really?', *Molecular Psychiatry*, 25(10), pp. 2207–2209. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0337-5>.
- Luna, V.M., Anacker, C., Burghardt, N.S., Khandaker, H., Andreu, V., Millette, A., Leary, P., Ravenelle, R., Jimenez, J.C., Mastrodonato, A., et al. (2019) 'Adult-born hippocampal neurons bidirectionally modulate entorhinal inputs into the dentate gyrus', *Science*, 364(6440), pp. 578–583. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.aat8789>.
- Lupien, S.J. and McEwen, B.S. (1997) 'The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies', *Brain Research. Brain Research Reviews*, 24(1), pp. 1–27. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(97\)00004-0](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(97)00004-0).
- Lupien, S.J., McEwen, B.S., Gunnar, M.R. and Heim, C. (2009) 'Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition', *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), pp. 434–445. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn2639>.
- Lupien, S.J., Wilkinson, C.W., Brière, S., Ménard, C., Ng Ying Kin, N.M.K. and Nair, N.P.V. (2002) 'The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations', *Psychoneuroendocrinology*, 27(3), pp. 401–416. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(01\)00061-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(01)00061-0).

Maccari, S., Piazza, P.V., Kabbaj, M., Barbazanges, A., Simon, H. and Le Moal, M. (1995) 'Adoption reverses the long-term impairment in glucocorticoid feedback induced by prenatal stress', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(1 Pt 1), pp. 110–116. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-01-00110.1995>.

- Mairesse, J., Lesage, J., Breton, C., Bréant, B., Hahn, T., Darnaudéry, M., Dickson, S.L., Seckl, J., Blondeau, B., Vieau, D., *et al.* (2007) 'Maternal stress alters endocrine function of the feto-placental unit in rats', *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 292(6), pp. E1526-1533. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00574.2006>.
- Mairesse, J., Silletti, V., Laloux, C., Zuena, A.R., Giovine, A., Consolazione, M., van Camp, G., Malagodi, M., Gaetani, S., Cianci, S., *et al.* (2013) 'Chronic agomelatine treatment corrects the abnormalities in the circadian rhythm of motor activity and sleep/wake cycle induced by prenatal restraint stress in adult rats', *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(2), pp. 323–338. Available at: <https://doi.org/10.1017/S1461145711001970>.
- Mandyam, C.D., Crawford, E.F., Eisch, A.J., Rivier, C.L. and Richardson, H.N. (2008) 'Stress experienced in utero reduces sexual dichotomies in neurogenesis, microenvironment, and cell death in the adult rat hippocampus', *Developmental Neurobiology*, 68(5), pp. 575–589. Available at: <https://doi.org/10.1002/dneu.20600>.
- Marcus, S.M. (2009) 'Depression during Pregnancy: Rates, Risks and Consequences', *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 16(1). Available at: <https://jptcp.com> (Accessed: 31 October 2023).
- Marecková, K., Klasnja, A., Bencurova, P., Andrýšková, L., Brázdil, M. and Paus, T. (2019) 'Prenatal Stress, Mood, and Gray Matter Volume in Young Adulthood', *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 29(3), pp. 1244–1250. Available at: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy030>.
- Marei, H.E.S., Ahmed, A.-E., Michetti, F., Pescatori, M., Pallini, R., Casalbore, P., Cenciarelli, C. and Elhadidy, M. (2012) 'Gene expression profile of adult human olfactory bulb and embryonic neural stem cell suggests distinct signaling pathways and epigenetic control', *PLoS One*, 7(4), p. e33542. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033542>.
- Marek, R., Sun, Y. and Sah, P. (2019) 'Neural circuits for a top-down control of fear and extinction', *Psychopharmacology*, 236(1), pp. 313–320. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5033-2>.
- Maren, S., Phan, K.L. and Liberzon, I. (2013) 'The contextual brain: Implications for fear conditioning, extinction and psychopathology', *Nature Reviews Neuroscience*, 14(6), pp. 417–428. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn3492>.
- Marín-Burgin, A., Mongiat, L.A., Pardi, M.B. and Schinder, A.F. (2012) 'Unique Processing During a Period of High Excitation/Inhibition Balance in Adult-Born Neurons', *Science*, 335(6073), pp. 1238–1242. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1214956>.
- Markwardt, S.J., Wadiche, J.I. and Overstreet-Wadiche, L.S. (2009) 'Input-Specific GABAergic Signaling to Newborn Neurons in Adult Dentate Gyrus', *Journal of Neuroscience*, 29(48), pp. 15063–15072. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2727-09.2009>.
- Marr, D. (1971) 'Simple memory: a theory for archicortex', *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 262(841), pp. 23–81. Available at: <https://doi.org/10.1098/RSTB.1971.0078>.
- Martínez-Canabal, A., López-Oropeza, G., Gaona-Gamboa, A., Ballesteros-Zebadua, P., de la Cruz, O.G., Moreno-Jimenez, S. and Sotres-Bayon, F. (2019) 'Hippocampal neurogenesis regulates recovery of defensive responses by recruiting threat- and extinction-signalling brain networks', *Scientific Reports*, 9(1), p. 2939. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39136-y>.
- Masachs, N., Charrier, V., Farrugia, F., Lemaire, V., Blin, N., Mazier, W., Tronel, S., Montaron, M.-F., Ge, S., Marsicano, G., *et al.* (2021) 'The temporal origin of dentate granule neurons dictates their role in spatial memory', *Molecular Psychiatry*, 26(12), pp. 7130–7140. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01276-x>.
- Matus-Amat, P., Higgins, E.A., Barrientos, R.M. and Rudy, J.W. (2004) 'The Role of the Dorsal Hippocampus in the Acquisition and Retrieval of Context Memory Representations', *The Journal of Neuroscience*, 24(10), pp. 2431–2439. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1598-03.2004>.
- McDonald, A.J. (2020) 'Functional neuroanatomy of the basolateral amygdala: Neurons, neurotransmitters, and circuits', *Handbook of behavioral neuroscience*, 26, pp. 1–38. Available at: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815134-1.00001-5>.
- McEwen, B.S. (1998a) 'Protective and Damaging Effects of Stress Mediators', *New England Journal of Medicine*, 338(3), pp. 171–179. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>.
- McEwen, B.S. (1998b) 'Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840, pp. 33–44. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>.

- McEwen, B.S. (2003) 'Mood disorders and allostatic load', *Biological Psychiatry*, 54(3), pp. 200–207. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00177-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00177-X).
- McEwen, B.S. and Akil, H. (2020) 'Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders', *Journal of Neuroscience*, 40(1), pp. 12–21. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019>.
- McEwen, B.S. and Stellar, E. (1993) 'Stress and the Individual: Mechanisms Leading to Disease', *Archives of Internal Medicine*, 153(18), pp. 2093–2101. Available at: <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410180039004>.
- McFarlane, A.C., Barton, C.A., Yehuda, R. and Wittert, G. (2011) 'Cortisol response to acute trauma and risk of posttraumatic stress disorder', *Psychoneuroendocrinology*, 36(5), pp. 720–727. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.10.007>.
- McHugh, S.B., Lopes-dos-Santos, V., Gava, G.P., Hartwich, K., Tam, S.K.E., Bannerman, D.M. and Dupret, D. (2022) 'Adult-born dentate granule cells promote hippocampal population sparsity', *Nature Neuroscience*, 25(11), pp. 1481–1491. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01176-5>.
- Meng, L., Jiang, J., Jin, C., Liu, J., Zhao, Y., Wang, W., Li, K. and Gong, Q. (2016) 'Trauma-specific Grey Matter Alterations in PTSD', *Scientific Reports*, 6(1), p. 33748. Available at: <https://doi.org/10.1038/srep33748>.
- Meredith, R.M. (2015) 'Sensitive and critical periods during neurotypical and aberrant neurodevelopment: a framework for neurodevelopmental disorders', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 50, pp. 180–188. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.001>.
- Meredith, R.M., Dawitz, J. and Kramvis, I. (2012) 'Sensitive time-windows for susceptibility in neurodevelopmental disorders', *Trends in Neurosciences*, 35(6), pp. 335–344. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.03.005>.
- Michael, T., Ehlers, A., Halligan, S.L. and Clark, D.M. (2005) 'Unwanted memories of assault: what intrusion characteristics are associated with PTSD?', *Behaviour Research and Therapy*, 43(5), pp. 613–628. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.04.006>.
- Milad, M.R., Orr, S.P., Lasko, N.B., Chang, Y., Rauch, S.L. and Pitman, R.K. (2008) 'Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: Results of a twin study', *Journal of Psychiatric Research*, 42(7), pp. 515–520. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.01.017>.
- Milad, M.R., Pitman, R.K., Ellis, C.B., Gold, A.L., Shin, L.M., Lasko, N.B., Zeidan, M.A., Handwerker, K., Orr, S.P. and Rauch, S.L. (2009) 'Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder', *Biological Psychiatry*, 66(12), pp. 1075–1082. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.06.026>.
- Miller, M.W. and Nowakowski, R.S. (1988) 'Use of bromodeoxyuridine-immunohistochemistry to examine the proliferation, migration and time of origin of cells in the central nervous system', *Brain Research*, 457(1), pp. 44–52. Available at: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90055-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90055-8).
- Mineur, Y.S., Belzung, C. and Crusio, W.E. (2006) 'Effects of unpredictable chronic mild stress on anxiety and depression-like behavior in mice', *Behavioural Brain Research*, 175(1), pp. 43–50. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.07.029>.
- Mobbs, D., Adolphs, R., Fenselow, M.S., Barrett, L.F., LeDoux, J.E., Ressler, K. and Tye, K.M. (2019) 'Viewpoints: Approaches to defining and investigating fear', *Nature neuroscience*, 22(8), pp. 1205–1216. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0456-6>.
- Moisan, M.P. and Le Moal, M. (2012) 'Overview of acute and chronic stress responses', *Medecine/Sciences*, 28(6–7), pp. 612–617. Available at: <https://doi.org/10.1051/medsci/2012286014>.
- Montaron, M., Charrier, V., Blin, N., Garcia, P. and Abrous, D.N. (2020) 'Responsiveness of dentate neurons generated throughout adult life is associated with resilience to cognitive aging', *Aging Cell*, 19(8), p. e13161. Available at: <https://doi.org/10.1111/acer.13161>.
- Moreno-Jiménez, E.P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Rábano, A., Cafini, F., Pallas-Bazarra, N., Ávila, J. and Llorens-Martín, M. (2019) 'Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease', *Nature Medicine*, 25(4), pp. 554–560. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0375-9>.
- Morey, R.A., Clarke, E.K., Haswell, C.C., Phillips, R.D., Clausen, A.N., Mufford, M.S., Saygin, Z., Wagner, H.R., LaBar, K.S., Brancu, M., et al. (2020a) 'Amygdala Nuclei Volume and Shape in Military Veterans With Posttraumatic Stress Disorder', *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 5(3), pp. 281–290. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.11.016>.

Morey, R.A., Dunsmoor, J.E., Haswell, C.C., Brown, V.M., Vora, A., Weiner, J., Stjepanovic, D., Wagner, H.R. and LaBar, K.S. (2015) 'Fear learning circuitry is biased toward generalization of fear associations in posttraumatic stress disorder', *Translational Psychiatry*, 5(12), pp. e700–e700. Available at: <https://doi.org/10.1038/tp.2015.196>.

Morey, R.A., Gold, A.L., LaBar, K.S., Beall, S.K., Brown, V.M., Haswell, C.C., Nasser, J.D., Wagner, H.R., McCarthy, G. and Mid-Atlantic MIRECC Workgroup, for the (2012) 'Amygdala Volume Changes in Posttraumatic Stress Disorder in a Large Case-Controlled Veterans Group', *Archives of General Psychiatry*, 69(11), p. 1169. Available at: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.50>.

Morey, R.A., Haswell, C.C., Stjepanović, D., Dunsmoor, J.E. and LaBar, K.S. (2020b) 'Neural correlates of conceptual-level fear generalization in posttraumatic stress disorder', *Neuropsychopharmacology*, 45(8), pp. 1380–1389. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0661-8>.

Morley-Fletcher, S., Darnaudery, M., Koehl, M., Casolini, P., Van Reeth, O. and Maccari, S. (2003) 'Prenatal stress in rats predicts immobility behavior in the forced swim test: Effects of a chronic treatment with tianeptine', *Brain Research*, 989(2), pp. 246–251. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)03293-1](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)03293-1).

Morris, M.C., Compas, B.E. and Garber, J. (2012) 'Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: A systematic review and meta-analysis', *Clinical Psychology Review*, 32(4), pp. 301–315. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.02.002>.

Moser, M.-B. and Moser, E.I. (1998) 'Functional differentiation in the hippocampus', *Hippocampus*, 8(6), pp. 608–619. Available at: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7).

Mueller, B.R. and Bale, T.L. (2008) 'Sex-Specific Programming of Offspring Emotionality after Stress Early in Pregnancy', *Journal of Neuroscience*, 28(36), pp. 9055–9065. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1424-08.2008>.

Mullen, P.E., Martin, J.L., Anderson, J.C., Romans, S.E. and Herbison, G.P. (1996) 'The long-term impact of the physical, emotional, and sexual abuse of children: a community study', *Child Abuse & Neglect*, 20(1), pp. 7–21. Available at: [https://doi.org/10.1016/0145-2134\(95\)00112-3](https://doi.org/10.1016/0145-2134(95)00112-3).

Myers, K.M. and Davis, M. (2007) 'Mechanisms of fear extinction', *Molecular Psychiatry*, 12(2), pp. 120–150. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001939>.

Nabavi, S., Fox, R., Proulx, C.D., Lin, J.Y., Tsien, R.Y. and Malinow, R. (2014) 'Engineering a memory with LTD and LTP', *Nature*, 511(7509), pp. 348–352. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature13294>.

Nader, K., Majidishad, P., Amorapanth, P. and LeDoux, J.E. (2001) 'Damage to the Lateral and Central, but Not Other, Amygdaloid Nuclei Prevents the Acquisition of Auditory Fear Conditioning', *Learning & Memory*, 8(3), pp. 156–163. Available at: <https://doi.org/10.1101/lm.38101>.

Naegeli, C., Zeffiro, T., Piccirelli, M., Jaillard, A., Weilenmann, A., Hassanpour, K., Schick, M., Rufer, M., Orr, S.P. and Mueller-Pfeiffer, C. (2018) 'Locus Coeruleus Activity Mediates Hyperresponsiveness in Posttraumatic Stress Disorder', *Biological Psychiatry*, 83(3), pp. 254–262. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.021>.

Negreira, A.M. and Abdallah, C.G. (2019) 'A Review of fMRI Affective Processing Paradigms Used in the Neurobiological Study of Posttraumatic Stress Disorder', *Chronic Stress*, 3, p. 2470547019829035. Available at: <https://doi.org/10.1177/2470547019829035>.

Neunuebel, J.P., Yoganarasimha, D., Rao, G. and Knierim, J.J. (2013) 'Conflicts between Local and Global Spatial Frameworks Dissociate Neural Representations of the Lateral and Medial Entorhinal Cortex', *Journal of Neuroscience*, 33(22), pp. 9246–9258. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0946-13.2013>.

Niibori, Y., Yu, T.S., Epp, J.R., Akers, K.G., Josselyn, S.A. and Frankland, P.W. (2012) 'Suppression of adult neurogenesis impairs population coding of similar contexts in hippocampal CA3 region', *Nature Communications*, 3, pp. 4–10. Available at: <https://doi.org/10.1038/ncomms2261>.

Nilssen, E.S., Doan, T.P., Nigro, M.J., Ohara, S. and Witter, M.P. (2019) 'Neurons and networks in the entorhinal cortex: A reappraisal of the lateral and medial entorhinal subdivisions mediating parallel cortical pathways', *Hippocampus*, 29(12), pp. 1238–1254. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.23145>.

Nilsson, M., Perfilieva, E., Johansson, U., Orwar, O. and Eriksson, P.S. (1999) 'Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory', *Journal of Neurobiology*, 39(4), pp. 569–578. Available at: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4695\(19990615\)39:4<569::AID-NEU10>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4695(19990615)39:4<569::AID-NEU10>3.0.CO;2-F).

Nottebohm, F. (1989) 'From bird song to neurogenesis', *Scientific American*, 260(2), pp. 74–79. Available at: <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0289-74>.

O'Doherty, D.C.M., Chitty, K.M., Saddiqui, S., Bennett, M.R. and Lagopoulos, J. (2015) 'A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder', *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 232(1), pp. 1–33. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.01.002>.

Oitzl, M.S., Reichardt, H.M., Joëls, M. and de Kloet, E.R. (2001) 'Point mutation in the mouse glucocorticoid receptor preventing DNA binding impairs spatial memory', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(22), pp. 12790–12795. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.231313998>.

Olf, M., Güzelcan, Y., de Vries, G.-J., Assies, J. and Gersons, B.P.R. (2006) 'HPA- and HPT-axis alterations in chronic posttraumatic stress disorder', *Psychoneuroendocrinology*, 31(10), pp. 1220–1230. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.09.003>.

Olpe, C. and Jessberger, S. (2023) 'Cell population dynamics in the course of adult hippocampal neurogenesis: Remaining unknowns', *Hippocampus*, 33(4), pp. 402–411. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.23475>.

O'Reilly, R.C. and McClelland, J.L. (1994) 'Hippocampal conjunctive encoding, storage, and recall: avoiding a trade-off', *Hippocampus*, 4(6), pp. 661–682. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.450040605>.

Orr, S.P., Metzger, L.J., Lasko, N.B., Macklin, M.L., Peri, T. and Pitman, R.K. (2000) 'De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder', *Journal of Abnormal Psychology*, 109(2), pp. 290–298.

Owji, S. and Shoja, M.M. (2020) 'The History of Discovery of Adult Neurogenesis', *Clinical Anatomy*, 33(1), pp. 41–55. Available at: <https://doi.org/10.1002/ca.23447>.

Pallarés, M.E. and Antonelli, M.C. (2017) 'Prenatal stress and neurodevelopmental plasticity: Relevance to psychopathology', *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1015(May 2018), pp. 117–129. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-319-62817-2_7.

Pan, X., Kaminga, A.C., Wen, S.W. and Liu, A. (2018) 'Catecholamines in Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2018.00450> (Accessed: 7 September 2023).

Pang, E.W., Sedge, P., Grodecki, R., Robertson, A., MacDonald, M.J., Jetly, R., Shek, P.N. and Taylor, M.J. (2014) 'Colour or shape: examination of neural processes underlying mental flexibility in posttraumatic stress disorder', *Translational Psychiatry*, 4(8), p. e421. Available at: <https://doi.org/10.1038/tp.2014.63>.

Park, S., Kramer, E.E., Mercaldo, V., Rashid, A.J., Insel, N., Frankland, P.W. and Josselyn, S.A. (2016) 'Neuronal Allocation to a Hippocampal Engram', *Neuropsychopharmacology*, 41(13), pp. 2987–2993. Available at: <https://doi.org/10.1038/npp.2016.73>.

Parylak, S.L., Qiu, F., Linker, S.B., Gallina, I.S., Lim, C.K., Preciado, D., McDonald, A.H., Zhou, X. and Gage, F.H. (2023) 'Neuronal activity-related transcription is blunted in immature compared to mature dentate granule cells', *Hippocampus*, 33(4), pp. 412–423. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.23515>.

Pavlov, I.P. (1927) *Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. Oxford, England: Oxford Univ. Press (Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex), pp. xv, 430.

Pawlyk, A.C., Jha, S.K., Brennan, F.X., Morrison, A.R. and Ross, R.J. (2005) 'A rodent model of sleep disturbances in posttraumatic stress disorder: The role of context after fear conditioning', *Biological Psychiatry*, 57(3), pp. 268–277. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.008>.

- Pearson, R.M., Evans, J., Kounali, D., Lewis, G., Heron, J., Ramchandani, P.G., O'Connor, T. and Stein, A. (2013) 'Maternal depression during pregnancy and the postnatal period: risks and possible mechanisms for offspring depression at 18 years', *JAMA psychiatry*, 70(12), pp. 1312–1319. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.2163>.
- Peng, X. and Burwell, R.D. (2021) 'Beyond the hippocampus: The role of parahippocampal-prefrontal communication in context-modulated behavior', *Neurobiology of Learning and Memory*, 185, p. 107520. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107520>.
- Pereira-Caixeta, A.R., Guarnieri, L.O., Medeiros, D.C., Mendes, E.M.A.M., Ladeira, L.C.D., Pereira, M.T., Moraes, M.F.D. and Pereira, G.S. (2018) 'Inhibiting constitutive neurogenesis compromises long-term social recognition memory', *Neurobiology of Learning and Memory*, 155, pp. 92–103. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.06.014>.
- Peri, T., Ben-Shakhar, G., Orr, S.P. and Shalev, A.Y. (2000) 'Psychophysiologic assessment of aversive conditioning in posttraumatic stress disorder', *Biological Psychiatry*, 47(6), pp. 512–519. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00144-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00144-4).
- Pervanidou, P. and Chrousos, G.P. (2018) 'Early-Life Stress: From Neuroendocrine Mechanisms to Stress-Related Disorders', *Hormone Research in Paediatrics*, 89(5), pp. 372–379. Available at: <https://doi.org/10.1159/000488468>.
- Phillips, R.G. and LeDoux, J.E. (1992) 'Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning', *Behavioral Neuroscience*, 106(2), pp. 274–285. Available at: <https://doi.org/10.1037//0735-7044.106.2.274>.
- Pitkänen, A., Pikkarainen, M., Nurminen, N. and Ylinen, A. (2000) 'Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat. A review', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911, pp. 369–391. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06738.x>.
- Pitman, R.K. (1989) 'Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory', *Biological Psychiatry*, 26(3), pp. 221–223. Available at: [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(89\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(89)90033-4).
- Pitman, R.K., Rasmusson, A.M., Koenen, K.C., Shin, L.M., Orr, S.P., Gilbertson, M.W., Milad, M.R. and Liberzon, I. (2012) 'Biological studies of post-traumatic stress disorder', *Nature Reviews Neuroscience*, 13(11), pp. 769–787. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn3339>.
- Planchez, B., Lagunas, N., Le Guisquet, A.-M., Legrand, M., Surget, A., Hen, R. and Belzung, C. (2021) 'Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis Promotes Resilience in a Mouse Model of Depression', *Cells*, 10(5), p. 972. Available at: <https://doi.org/10.3390/cells10050972>.
- Pöhlchen, D., Leuchs, L., Binder, F.P., Blaskovich, B., Nantawisarakul, T., Topalidis, P., Brückl, T.M., Norrholm, S.D., Jovanovic, T., Binder, E.B., et al. (2020) 'No robust differences in fear conditioning between patients with fear-related disorders and healthy controls', *Behaviour Research and Therapy*, 129, p. 103610. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brat.2020.103610>.
- Pole, N. (2007) 'The psychophysiology of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis', *Psychological Bulletin*, 133(5), pp. 725–746. Available at: <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.5.725>.
- Pope, J., Olander, E.K., Leitao, S., Meaney, S. and Matvienko-Sikar, K. (2022) 'Prenatal stress, health, and health behaviours during the COVID-19 pandemic: An international survey', *Women and Birth*, 35(3), pp. 272–279. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2021.03.007>.
- Popescu, M., Popescu, E.-A., DeGraba, T.J. and Hughes, J.D. (2022) 'Cognitive flexibility in post-traumatic stress disorder: Sustained interference associated with altered modulation of cortical oscillatory activity during task-switching', *NeuroImage : Clinical*, 37, p. 103297. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103297>.
- van Praag, H., Schinder, A.F., Christie, B.R., Toni, N., Palmer, T.D. and Gage, F.H. (2002) 'Functional neurogenesis in the adult hippocampus', *Nature*, 415(6875), pp. 1030–1034. Available at: <https://doi.org/10.1038/4151030a>.
- Protopopescu, X., Pan, H., Tuescher, O., Cloitre, M., Goldstein, M., Engelen, W., Epstein, J., Yang, Y., Gorman, J., LeDoux, J., et al. (2005) 'Differential time courses and specificity of amygdala activity in posttraumatic stress disorder subjects and normal control subjects', *Biological Psychiatry*, 57(5), pp. 464–473. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.026>.
- Provençal, N. and Binder, E.B. (2015) 'The effects of early life stress on the epigenome: From the womb to adulthood and even before', *Experimental Neurology*, 268, pp. 10–20. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.09.001>.

Qiu, A., Rifkin-Graboi, A., Chen, H., Chong, Y.-S., Kwek, K., Gluckman, P.D., Fortier, M.V. and Meaney, M.J. (2013) 'Maternal anxiety and infants' hippocampal development: timing matters', *Translational Psychiatry*, 3(9), p. e306. Available at: <https://doi.org/10.1038/tp.2013.79>.

Räikkönen, K., Pesonen, A.-K., Heinonen, K., Kajantie, E., Hovi, P., Järvenpää, A.-L., Eriksson, J.G. and Andersson, S. (2008) 'Depression in Young Adults With Very Low Birth Weight: The Helsinki Study of Very Low-Birth-Weight Adults', *Archives of General Psychiatry*, 65(3), pp. 290–296. Available at: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.40>.

Räikkönen, K., Seckl, J.R., Pesonen, A.-K., Simons, A. and Van den Bergh, B.R.H. (2011) 'Stress, glucocorticoids and liquorice in human pregnancy: programmers of the offspring brain', *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 14(6), pp. 590–603. Available at: <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.602147>.

Rajendran, S., MI, K., Ladeveze, E., Dn, A. and Koehl, M. (2022) 'Prenatal stress programs behavioral pattern separation in adult mice', *bioRxiv Neuroscience*, pp. 1–17.

Rakic, P. (1985) 'Limits of neurogenesis in primates', *Science (New York, N.Y.)*, 227(4690), pp. 1054–1056. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.3975601>.

Ramon y Cajal, S. (1928) *Degeneration and regeneration of the nervous system*. Oxford, England: Clarendon Press (Degeneration and regeneration of the nervous system).

Rawat, R., Tunc-Ozcan, E., McGuire, T.L., Peng, C.-Y. and Kessler, J.A. (2022) 'Ketamine activates adult-born immature granule neurons to rapidly alleviate depression-like behaviors in mice', *Nature Communications*, 13(1), p. 2650. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30386-5>.

Rescorla, R.A. (1967) 'Pavlovian conditioning and its proper control procedures', *Psychological Review*, 74(1), pp. 71–80. Available at: <https://doi.org/10.1037/h0024109>.

Rescorla, R.A. (1968) 'Probability of shock in the presence and absence of cs in fear conditioning', *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 66(1), pp. 1–5. Available at: <https://doi.org/10.1037/h0025984>.

Revest, J.M., Dupret, D., Koehl, M., Funk-Reiter, C., Grosjean, N., Piazza, P.V. and Abrous, D.N. (2009) 'Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors', *Molecular Psychiatry*, 14(10), pp. 959–967. Available at: <https://doi.org/10.1038/mp.2009.15>.

Rice, D. and Barone, S. (2000) 'Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models', *Environmental Health Perspectives*, 108 Suppl 3(Suppl 3), pp. 511–533. Available at: <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>.

Richert, K.A., Carrion, V.G., Karchemskiy, A. and Reiss, A.L. (2006) 'Regional differences of the prefrontal cortex in pediatric PTSD: an MRI study', *Depression and Anxiety*, 23(1), pp. 17–25. Available at: <https://doi.org/10.1002/da.20131>.

Richter-Levin, G. (2004) 'The Amygdala, the Hippocampus, and Emotional Modulation of Memory', *The Neuroscientist*, 10(1), pp. 31–39. Available at: <https://doi.org/10.1177/1073858403259955>.

Richter-Levin, G. and Akirav, I. (2003) 'Emotional tagging of memory formation—in the search for neural mechanisms', *Brain Research Reviews*, 43(3), pp. 247–256. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2003.08.005>.

Rifkin-Graboi, A., Bai, J., Chen, H., Hameed, W.B., Sim, L.W., Tint, M.T., Leutscher-Broekman, B., Chong, Y.-S., Gluckman, P.D., Fortier, M.V., et al. (2013) 'Prenatal maternal depression associates with microstructure of right amygdala in neonates at birth', *Biological Psychiatry*, 74(11), pp. 837–844. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.06.019>.

Robinson, A.M. (2018) 'Let's talk about stress: History of stress research', *Review of General Psychology*, 22(3), pp. 334–342. Available at: <https://doi.org/10.1037/gpr0000137>.

Rodrigues, S.M., Schafe, G.E. and LeDoux, J.E. (2004) 'Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala', *Neuron*, 44(1), pp. 75–91. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.014>.

Rogers, M.A., Yamasue, H., Abe, O., Yamada, H., Ohtani, T., Iwanami, A., Aoki, S., Kato, N. and Kasai, K. (2009) 'Smaller amygdala volume and reduced anterior cingulate gray matter density associated with history of post-traumatic stress disorder', *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 174(3), pp. 210–216. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2009.06.001>.

Romanski, L.M., Clugnet, M.C., Bordi, F. and LeDoux, J.E. (1993) 'Somatosensory and auditory convergence in the lateral nucleus of the amygdala', *Behavioral Neuroscience*, 107(3), pp. 444–450. Available at: <https://doi.org/10.1037//0735-7044.107.3.444>.

Roshan-Milani, S., Seyyedabadi, B., Saboory, E., Parsamanesh, N. and Mehranfard, N. (2021) 'Prenatal stress and increased susceptibility to anxiety-like behaviors: role of neuroinflammation and balance between GABAergic and glutamatergic transmission', *Stress*, 24(5), pp. 481–495. Available at: <https://doi.org/10.1080/10253890.2021.1942828>.

Rougemont-Bücking, A., Linnman, C., Zeffiro, T.A., Zeidan, M.A., Lebron-Milad, K., Rodriguez-Romaguera, J., Rauch, S.L., Pitman, R.K. and Milad, M.R. (2011) 'Altered processing of contextual information during fear extinction in PTSD: An fMRI study', *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(4), pp. 227–236. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00152.x>.

Rubin, M., Shvil, E., Papini, S., Chhetry, B.T., Helpman, L., Markowitz, J.C., Mann, J.J. and Neria, Y. (2016) 'Greater hippocampal volume is associated with PTSD treatment response', *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 252, pp. 36–39. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2016.05.001>.

Rudy, J.W. (2009) 'Context representations, context functions, and the parahippocampal–hippocampal system', *Learning & Memory*, 16(10), pp. 573–585. Available at: <https://doi.org/10.1101/lm.1494409>.

Rudy, J.W., Barrientos, R.M. and O'Reilly, R.C. (2002) 'Hippocampal formation supports conditioning to memory of a context', *Behavioral Neuroscience*, 116(4), pp. 530–538. Available at: <https://doi.org/10.1037/0735-7044.116.4.530>.

Rudy, J.W., Huff, N.C. and Matus-Amat, P. (2004) 'Understanding contextual fear conditioning: insights from a two-process model', *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(7), pp. 675–685. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.004>.

Rugg, M.D. and Vilberg, K.L. (2013) 'Brain networks underlying episodic memory retrieval', *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), pp. 255–260. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.11.005>.

Russell, G. and Lightman, S. (2019) 'The human stress response', *Nature Reviews Endocrinology*, 15(9), pp. 525–534. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>.

Sadler, T.R., Nguyen, P.T., Yang, J., Givrad, T.K., Mayer, E.A., Maarek, J.-M.I., Hinton, D.R. and Holschneider, D.P. (2011) 'Antenatal maternal stress alters functional brain responses in adult offspring during conditioned fear', *Brain Research*, 1385, pp. 163–174. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.104>.

Sah, P., Faber, E.S.L., Lopez De Armentia, M. and Power, J. (2003) 'The Amygdaloid Complex: Anatomy and Physiology', *Physiological Reviews*, 83(3), pp. 803–834. Available at: <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2003>.

Sahay, A., Scobie, K.N., Hill, A.S., O'Carroll, C.M., Kheirbek, M.A., Burghardt, N.S., Fenton, A.A., Dranovsky, A. and Hen, R. (2011) 'Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation', *Nature*, 472(7344), pp. 466–470. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature09817>.

Sakamoto, H., Fukuda, R., Okuaki, T., Rogers, M., Kasai, K., Machida, T., Shirouzu, I., Yamasue, H., Akiyama, T. and Kato, N. (2005) 'Parahippocampal activation evoked by masked traumatic images in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study', *NeuroImage*, 26(3), pp. 813–821. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.032>.

Salm, A.K., Pavelko, M., Krouse, E.M., Webster, W., Kraszpulski, M. and Birkle, D.L. (2004) 'Lateral amygdaloid nucleus expansion in adult rats is associated with exposure to prenatal stress', *Brain Research. Developmental Brain Research*, 148(2), pp. 159–167. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2003.11.005>.

Sandi, C., Loscertales, M. and Guaza, C. (1997) 'Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze', *The European Journal of Neuroscience*, 9(4), pp. 637–642. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01412.x>.

Sangha, S., Diehl, M.M., Bergstrom, H.C. and Drew, M.R. (2020) 'Know safety, no fear', *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 108, pp. 218–230. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.11.006>.

- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., *et al.* (2003) 'Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants', *Science (New York, N.Y.)*, 301(5634), pp. 805–809. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1083328>.
- Sapolsky, R., Uno, H., Rebert, C. and Finch, C. (1990) 'Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates', *The Journal of Neuroscience*, 10(9), pp. 2897–2902. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-09-02897.1990>.
- Saxe, M.D., Battaglia, F., Wang, J.-W., Malleret, G., David, D.J., Monckton, J.E., Garcia, A.D.R., Sofroniew, M.V., Kandel, E.R., Santarelli, L., *et al.* (2006) 'Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(46), pp. 17501–17506. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.0607207103>.
- Scharfman, H.E. (2007) 'The CA3 "backprojection" to the dentate gyrus', *Progress in Brain Research*, 163, pp. 627–637. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63034-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63034-9).
- Scharfman, H.E. (2016) 'The enigmatic mossy cell of the dentate gyrus', *Nature Reviews Neuroscience*, 17(9), pp. 562–575. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.87>.
- Scheinost, D., Kwon, S.H., Lacadie, C., Sze, G., Sinha, R., Constable, R.T. and Ment, L.R. (2016) 'Prenatal stress alters amygdala functional connectivity in preterm neonates', *NeuroImage: Clinical*, 12, pp. 381–388. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.08.010>.
- Scheinost, D., Spann, M.N., McDonough, L., Peterson, B.S. and Monk, C. (2020) 'Associations between different dimensions of prenatal distress, neonatal hippocampal connectivity, and infant memory', *Neuropsychopharmacology*, 45(8), pp. 1272–1279. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0677-0>.
- Schloesser, R.J., Manji, H.K. and Martinowich, K. (2009) 'Suppression of adult neurogenesis leads to an increased hypothalamo-pituitary-adrenal axis response', *Neuroreport*, 20(6), pp. 553–557. Available at: <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283293e59>.
- Schmahl, C., Berne, K., Krause, A., Kleindienst, N., Valerius, G., Vermetten, E. and Bohus, M. (2009) 'Hippocampus and amygdala volumes in patients with borderline personality disorder with or without posttraumatic stress disorder.', *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 34(4), pp. 289–95.
- Schmidt-Hieber, C., Jonas, P. and Bischofberger, J. (2004) 'Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus', *Nature*, 429(6988), pp. 184–187. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature02553>.
- Scoville, W.B. and Milner, B. (1957) 'Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20(1), pp. 11–21. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>.
- Seale, P., Asakura, A. and Rudnicki, M.A. (2001) 'The potential of muscle stem cells', *Developmental Cell*, 1(3), pp. 333–342. Available at: [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(01\)00049-1](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(01)00049-1).
- Seckl, J.R. and Meaney, M.J. (2004) 'Glucocorticoid programming', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032, pp. 63–84. Available at: <https://doi.org/10.1196/annals.1314.006>.
- Seib, D.R., Espinueva, D.F., Princz-Lebel, O., Chahley, E., Stevenson, J., O'Leary, T.P., Floresco, S.B. and Snyder, J.S. (2021) 'Hippocampal neurogenesis promotes preference for future rewards', *Molecular Psychiatry*, 26(11), pp. 6317–6335. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01165-3>.
- Sekiguchi, A., Sugiura, M., Taki, Y., Kotozaki, Y., Nouchi, R., Takeuchi, H., Araki, T., Hanawa, S., Nakagawa, S., Miyauchi, C.M., *et al.* (2013) 'Brain structural changes as vulnerability factors and acquired signs of post-earthquake stress', *Molecular Psychiatry*, 18(5), pp. 618–623. Available at: <https://doi.org/10.1038/mp.2012.51>.
- Selye, H. (1936) 'A syndrome produced by diverse nocuous agents', *Nature*, 138, pp. 32–32. Available at: <https://doi.org/10.1038/138032a0>.
- Seo, D.O., Carillo, M.A., Lim, S.C.H., Tanaka, K.F. and Drew, M.R. (2015) 'Adult hippocampal neurogenesis modulates fear learning through associative and nonassociative mechanisms', *Journal of Neuroscience*, 35(32), pp. 11330–11345. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0483-15.2015>.
- Seress, L. and Pokorny, J. (1981) 'Structure of the granular layer of the rat dentate gyrus. A light microscopic and Golgi study.', *Journal of Anatomy*, 133(Pt 2), pp. 181–195.

- Shin, L.M., Lasko, N.B., Macklin, M.L., Karpf, R.D., Milad, M.R., Orr, S.P., Goetz, J.M., Fischman, A.J., Rauch, S.L. and Pitman, R.K. (2009) 'Resting metabolic activity in the cingulate cortex and vulnerability to posttraumatic stress disorder', *Archives of General Psychiatry*, 66(10), pp. 1099–1107. Available at: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.138>.
- Shin, L.M. and Liberzon, I. (2010) 'The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders', *Neuropsychopharmacology*, 35(1), pp. 169–191. Available at: <https://doi.org/10.1038/npp.2009.83>.
- Shin, L.M., McNally, R.J., Kosslyn, S.M., Thompson, W.L., Rauch, S.L., Alpert, N.M., Metzger, L.J., Lasko, N.B., Orr, S.P. and Pitman, R.K. (1999) 'Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in childhood sexual abuse-related PTSD: A PET investigation', *The American Journal of Psychiatry*, 156(4), pp. 575–584. Available at: <https://doi.org/10.1176/ajp.156.4.575>.
- Shin, L.M., Orr, S.P., Carson, M.A., Rauch, S.L., Macklin, M.L., Lasko, N.B., Peters, P.M., Metzger, L.J., Dougherty, D.D., Cannistraro, P.A., et al. (2004) 'Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD', *Archives of General Psychiatry*, 61(2), pp. 168–176. Available at: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.2.168>.
- Shors, T.J., Miesegaes, G., Beylin, A., Zhao, M., Rydel, T. and Gould, E. (2001) 'Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories', *Nature*, 410(6826), pp. 372–376. Available at: <https://doi.org/10.1038/35066584>.
- Shors, T.J., Townsend, D.A., Zhao, M., Kozorovitskiy, Y. and Gould, E. (2002) 'Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning', *Hippocampus*, 12(5), pp. 578–584. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.10103>.
- Siegmund, A. and Wotjak, C.T. (2007) 'A mouse model of posttraumatic stress disorder that distinguishes between conditioned and sensitised fear', *Journal of Psychiatric Research*, 41(10), pp. 848–860. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.07.017>.
- Sierra-Mercado, D., Padilla-Coreano, N. and Quirk, G.J. (2011) 'Dissociable Roles of Prelimbic and Infralimbic Cortices, Ventral Hippocampus, and Basolateral Amygdala in the Expression and Extinction of Conditioned Fear', *Neuropsychopharmacology*, 36(2), pp. 529–538. Available at: <https://doi.org/10.1038/npp.2010.184>.
- Simmons, A.N., Paulus, M.P., Thorp, S.R., Matthews, S.C., Norman, S.B. and Stein, M.B. (2008) 'Functional activation and neural networks in women with posttraumatic stress disorder related to intimate partner violence', *Biological Psychiatry*, 64(8), pp. 681–690. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.027>.
- Singer, B.H., Gamelli, A.E., Fuller, C.L., Temme, S.J., Parent, J.M. and Murphy, G.G. (2011) 'Compensatory network changes in the dentate gyrus restore long-term potentiation following ablation of neurogenesis in young-adult mice', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(13), pp. 5437–5442. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1015425108>.
- Slopen, N., Meyer, C. and Williams, D.R. (2018) 'Cumulative Stress and Health', in C.D. Ryff and R.F. Krueger (eds) *The Oxford Handbook of Integrative Health Science*. Oxford University Press, p. 0. Available at: <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780190676384.013.5>.
- Smith, D.M. and Bulkin, D.A. (2014) 'The form and function of hippocampal context representations', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 40, pp. 52–61. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.005>.
- Smith, S.M. and Vale, W.W. (2006) 'The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress', *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(4), pp. 383–395.
- Snyder, J.S., Choe, J.S., Clifford, M.A., Jeurling, S.I., Hurley, P., Brown, A., Kamhi, J.F. and Cameron, H.A. (2009) 'Adult-Born Hippocampal Neurons Are More Numerous, Faster Maturing, and More Involved in Behavior in Rats than in Mice', *Journal of Neuroscience*, 29(46), pp. 14484–14495. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1768-09.2009>.
- Snyder, J.S., Clifford, M.A., Jeurling, S.I. and Cameron, H.A. (2012) 'Complementary activation of hippocampal–cortical subregions and immature neurons following chronic training in single and multiple context versions of the water maze', *Behavioural Brain Research*, 227(2), pp. 330–339. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.06.025>.
- Snyder, J.S. and Drew, M.R. (2020) 'Functional neurogenesis over the years', *Behavioural Brain Research*, 382, p. 112470. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112470>.
- Snyder, J.S., Kee, N. and Wojtowicz, J.M. (2001) 'Effects of Adult Neurogenesis on Synaptic Plasticity in the Rat Dentate Gyrus', *Journal of Neurophysiology*, 85(6), pp. 2423–2431. Available at: <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.6.2423>.

- Snyder, J.S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J. and Cameron, H.A. (2011) 'Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behavior', *Nature*, 476(7361), pp. 458–461. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature10287>.
- Sorrells, S.F., Paredes, M.F., Cebrian-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K.W., James, D., Mayer, S., Chang, J., Auguste, K.I., et al. (2018) 'Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults', *Nature*, 555(7696), pp. 377–381. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature25975>.
- Spalding, K.L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H.B., Boström, E., Westerlund, I., Vial, C., Buchholz, B.A., et al. (2013) 'Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans', *Cell*, 153(6), pp. 1219–1227. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.002>.
- Spampanato, J., Sullivan, R.K., Turpin, F.R., Bartlett, P.F. and Sah, P. (2012) 'Properties of Doublecortin Expressing Neurons in the Adult Mouse Dentate Gyrus', *PLoS ONE*, 7(9), p. e41029. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041029>.
- Spencer, R.L. and Deak, T. (2017) 'A users guide to HPA axis research', *Physiology & Behavior*, 178, pp. 43–65. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.014>.
- Spinoven, P., Penninx, B.W., van Hemert, A.M., de Rooij, M. and Elzinga, B.M. (2014) 'Comorbidity of PTSD in anxiety and depressive disorders: Prevalence and shared risk factors', *Child Abuse & Neglect*, 38(8), pp. 1320–1330. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2014.01.017>.
- Squire, L.R. (2004) 'Memory systems of the brain: a brief history and current perspective', *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), pp. 171–177. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.06.005>.
- Squire, L.R., Knowlton, B. and Musen, G. (1993) 'The structure and organization of memory', *Annual Review of Psychology*, 44, pp. 453–495. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.44.020193.002321>.
- Squire, L.R. and Zola, S.M. (1996) 'Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), pp. 13515–13522.
- Stark, S.M., Kirwan, C.B. and Stark, C.E.L. (2019) 'Mnemonic Similarity Task: A Tool for Assessing Hippocampal Integrity', *Trends in Cognitive Sciences*, 23(11), pp. 938–951. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.08.003>.
- Stone, S.S.D., Teixeira, C.M., Zaslavsky, K., Wheeler, A.L., Martinez-Canabal, A., Wang, A.H., Sakaguchi, M., Lozano, A.M. and Frankland, P.W. (2011) 'Functional convergence of developmentally and adult-generated granule cells in dentate gyrus circuits supporting hippocampus-dependent memory', *Hippocampus*, 21(12), pp. 1348–1362. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.20845>.
- Stora, J.-B. (2019) *Le stress*. Presses Universitaires de France (Que sais-je ?). Available at: <https://doi.org/10.3917/puf.stora.2019.01>.
- Strange, B.A., Witter, M.P., Lein, E.S. and Moser, E.I. (2014) 'Functional organization of the hippocampal longitudinal axis', *Nature Reviews Neuroscience*, 15(10), pp. 655–669. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn3785>.
- van Strien, N.M., Cappaert, N.L.M. and Witter, M.P. (2009) 'The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network', *Nature Reviews Neuroscience*, 10(4), pp. 272–282. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn2614>.
- Suh, H., Consiglio, A., Ray, J., Sawai, T., D'Amour, K.A. and Gage, F.H. (2007) 'In vivo fate analysis reveals the multipotent and self-renewal capacities of Sox2+ neural stem cells in the adult hippocampus', *Cell Stem Cell*, 1(5), pp. 515–528. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2007.09.002>.
- Sun, D., Mei, L. and Xiong, W.-C. (2023) 'Dorsal Dentate Gyrus, a Key Regulator for Mood and Psychiatric Disorders', *Biological Psychiatry*, 93(12), pp. 1071–1080. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.01.005>.
- Sun, W., Winseck, A., Vinsant, S., Park, O., Kim, H. and Oppenheim, R.W. (2004) 'Programmed cell death of adult-generated hippocampal neurons is mediated by the proapoptotic gene Bax', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(49), pp. 11205–11213. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1436-04.2004>.
- Surget, A. and Belzung, C. (2022) 'Adult hippocampal neurogenesis shapes adaptation and improves stress response: a mechanistic and integrative perspective', *Molecular Psychiatry*, 27(1), pp. 403–421. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01136-8>.

Surget, A., Saxe, M., Leman, S., Ibarguen-Vargas, Y., Chalon, S., Griebel, G., Hen, R. and Belzung, C. (2008) 'Drug-Dependent Requirement of Hippocampal Neurogenesis in a Model of Depression and of Antidepressant Reversal', *Biological Psychiatry*, 64(4), pp. 293–301. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.02.022>.

Surget, A., Tanti, A., Leonardo, E.D., Laugeray, A., Rainer, Q., Touma, C., Palme, R., Griebel, G., Ibarguen-Vargas, Y., Hen, R., *et al.* (2011) 'Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation', *Molecular Psychiatry*, 16(12), p. 1177. Available at: <https://doi.org/10.1038/mp.2011.48>.

Szeszko, P.R., Bierer, L.M., Bader, H.N., Chu, K.-W., Tang, C.Y., Murphy, K.M., Hazlett, E.A., Flory, J.D. and Yehuda, R. (2022) 'Cingulate and hippocampal subregion abnormalities in combat-exposed veterans with PTSD', *Journal of Affective Disorders*, 311, pp. 432–439. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.05.081>.

Taborsky, B., English, S., Fawcett, T.W., Kuijper, B., Leimar, O., McNamara, J.M., Ruuskanen, S. and Sandi, C. (2021) 'Towards an Evolutionary Theory of Stress Responses', *Trends in Ecology & Evolution*, 36(1), pp. 39–48. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tree.2020.09.003>.

Tamamaki, N. and Nojyo, Y. (1993) 'Projection of the entorhinal layer II neurons in the rat as revealed by intracellular pressure-injection of neurobiotin', *Hippocampus*, 3(4), pp. 471–480. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.450030408>.

Tamura, M., Sajo, M., Kakita, A., Matsuki, N. and Koyama, R. (2011) 'Prenatal Stress Inhibits Neuronal Maturation through Downregulation of Mineralocorticoid Receptors', *The Journal of Neuroscience*, 31(32), pp. 11505–11514. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3447-10.2011>.

Tanti, A. and Belzung, C. (2013) 'Neurogenesis along the septo-temporal axis of the hippocampus: Are depression and the action of antidepressants region-specific?', *Neuroscience*, 252, pp. 234–252. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.08.017>.

Tashiro, A., Makino, H. and Gage, F.H. (2007) 'Experience-Specific Functional Modification of the Dentate Gyrus through Adult Neurogenesis: A Critical Period during an Immature Stage', *Journal of Neuroscience*, 27(12), pp. 3252–3259. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4941-06.2007>.

Tashiro, A., Sandler, V.M., Toni, N., Zhao, C. and Gage, F.H. (2006a) 'NMDA-receptor-mediated, cell-specific integration of new neurons in adult dentate gyrus', *Nature*, 442(7105), pp. 929–933. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature05028>.

Tashiro, A., Zhao, C. and Gage, F.H. (2006b) 'Retrovirus-mediated single-cell gene knockout technique in adult newborn neurons in vivo', *Nature Protocols*, 1(6), pp. 3049–3055. Available at: <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.473>.

Teixeira, J.M., Fisk, N.M. and Glover, V. (1999) 'Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study', *BMJ (Clinical research ed.)*, 318(7177), pp. 153–157. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7177.153>.

Tello-Ramos, M.C., Branch, C.L., Kozlovsky, D.Y., Pitera, A.M. and Pravosudov, V.V. (2019) 'Spatial memory and cognitive flexibility trade-offs: to be or not to be flexible, that is the question', *Animal Behaviour*, 147, pp. 129–136. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2018.02.019>.

Thomaes, K., Dorrepaal, E., Draijer, N., de Ruiter, M.B., Elzinga, B.M., Sjoerds, Z., van Balkom, A.J., Smit, J.H. and Veltman, D.J. (2013) 'Increased anterior cingulate cortex and hippocampus activation in Complex PTSD during encoding of negative words', *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(2), pp. 190–200. Available at: <https://doi.org/10.1093/scan/nsr084>.

Thomaes, K., Dorrepaal, E., Draijer, N.P.J., de Ruiter, M.B., Elzinga, B.M., van Balkom, A.J., Smoor, P.L.M., Smit, J. and Veltman, D.J. (2009) 'Increased activation of the left hippocampus region in Complex PTSD during encoding and recognition of emotional words: a pilot study', *Psychiatry Research*, 171(1), pp. 44–53. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.03.003>.

Timmermans, S., Souffriau, J. and Libert, C. (2019) 'A General Introduction to Glucocorticoid Biology', *Frontiers in Immunology*, 10. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01545> (Accessed: 6 September 2023).

Tobin, M.K., Musaraca, K., Disouky, A., Shetti, A., Bheri, A., Honer, W.G., Kim, N., Dawe, R.J., Bennett, D.A., Arfanakis, K., *et al.* (2019) 'Human Hippocampal Neurogenesis Persists in Aged Adults and Alzheimer's Disease Patients', *Cell Stem Cell*, 24(6), pp. 974–982.e3. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.05.003>.

- Toda, T., Parylak, S.L., Linker, S.B. and Gage, F.H. (2019) 'The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease', *Molecular Psychiatry*, 24(1), pp. 67–87. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0036-2>.
- Toni, N., Laplagne, D.A., Zhao, C., Lombardi, G., Ribak, C.E., Gage, F.H. and Schinder, A.F. (2008) 'Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells', *Nature Neuroscience*, 11(8), pp. 901–907. Available at: <https://doi.org/10.1038/nn.2156>.
- Toni, N. and Schinder, A.F. (2015) 'Maturation and Functional Integration of New Granule Cells into the Adult Hippocampus', *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(1), p. a018903. Available at: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018903>.
- Treves, A. and Rolls, E.T. (1992) 'Computational constraints suggest the need for two distinct input systems to the hippocampal CA3 network', *Hippocampus*, 2(2), pp. 189–199. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.450020209>.
- Trifilieff, P., Herry, C., Vanhoutte, P., Caboche, J., Desmedt, A., Riedel, G., Mons, N. and Micheau, J. (2006) 'Foreground contextual fear memory consolidation requires two independent phases of hippocampal ERK/CREB activation', *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 13(3), pp. 349–358. Available at: <https://doi.org/10.1101/lm.80206>.
- Tronel, S., Belnoue, L., Grosjean, N., Revest, J.M., Piazza, P.V., Koehl, M. and Abrous, D.N. (2012) 'Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination', *Hippocampus*, 22(2), pp. 292–298. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.20895>.
- Tronel, S., Lemaire, V., Charrier, V., Montaron, M.-F. and Abrous, D.N. (2015) 'Influence of ontogenetic age on the role of dentate granule neurons', *Brain Structure & Function*, 220(2), pp. 645–661. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0715-y>.
- Tronson, N.C., Corcoran, K.A., Jovasevic, V. and Radulovic, J. (2012) 'Fear conditioning and extinction: emotional states encoded by distinct signaling pathways', *Trends in Neurosciences*, 35(3), pp. 145–155. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.10.003>.
- Trouche, S., Bontempi, B., Roullet, P. and Rampon, C. (2009) 'Recruitment of adult-generated neurons into functional hippocampal networks contributes to updating and strengthening of spatial memory', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(14), pp. 5919–5924. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.0811054106>.
- Tulving, E. (2002) 'Episodic memory: from mind to brain', *Annual Review of Psychology*, 53, pp. 1–25. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>.
- Tulving, E. and Schacter, D.L. (1990) 'Priming and human memory systems', *Science (New York, N.Y.)*, 247(4940), pp. 301–306. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.2296719>.
- Tuncdemir, S.N., Grosmark, A.D., Chung, H., Luna, V.M., Lacefield, C.O., Losonczy, A. and Hen, R. (2023) 'Adult-born granule cells facilitate remapping of spatial and non-spatial representations in the dentate gyrus', *Neuron* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.09.016>.
- Tuncdemir, S.N., Grosmark, A.D., Turi, G.F., Shank, A., Bowler, J.C., Ordek, G., Losonczy, A., Hen, R. and Lacefield, C.O. (2022) 'Parallel processing of sensory cue and spatial information in the dentate gyrus', *Cell Reports*, 38(3), p. 110257. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110257>.
- Tuncdemir, S.N., Lacefield, C.O. and Hen, R. (2019) 'Contributions of adult neurogenesis to dentate gyrus network activity and computations', *Behavioural brain research*, 374, p. 112112. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112112>.
- Tunc-Ozcan, E., Peng, C.Y., Zhu, Y., Dunlop, S.R., Contractor, A. and Kessler, J.A. (2019) 'Activating newborn neurons suppresses depression and anxiety-like behaviors', *Nature Communications*, 10(1), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11641-8>.

Uno, H., Eisele, S., Sakai, A., Shelton, S., Baker, E., DeJesus, O. and Holden, J. (1994) 'Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain', *Hormones and Behavior*, 28(4), pp. 336–348. Available at: <https://doi.org/10.1006/hbeh.1994.1030>.

Valle, M., Mayo, W., Moal, M.L. and Maccari, S. (1997) 'Prenatal Stress Induces High Anxiety and Postnatal Handling Induces Low Anxiety in Adult Offspring : Correlation with Stress- Induced Corticosterone Secretion', 17(7), pp. 2626–2636.

Van den Bergh, B.R.H., Mulder, E.J.H., Mennes, M. and Glover, V. (2005) 'Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(2), pp. 237–258. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.10.007>.

Vertes, R.P. (2006) 'Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat', *Neuroscience*, 142(1), pp. 1–20. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.027>.

Vidal-Gonzalez, I., Vidal-Gonzalez, B., Rauch, S.L. and Quirk, G.J. (2006) 'Microstimulation reveals opposing influences of prelimbic and infralimbic cortex on the expression of conditioned fear', *Learning & Memory*, 13(6), pp. 728–733. Available at: <https://doi.org/10.1101/lm.306106>.

Vijayaseelvi, R., Beck, M.M., Abraham, A., Kurian, S., Regi, A. and Rebekah, G. (2015) 'Risk Factors for Stress During Antenatal Period Among Pregnant Women in Tertiary Care Hospital of Southern India', *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(10), pp. QC01-05. Available at: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13973.6580>.

Visser, E., Gosens, T., Den Oudsten, B.L. and De Vries, J. (2017) 'The course, prediction, and treatment of acute and posttraumatic stress in trauma patients', *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 82(6), pp. 1158–1183. Available at: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001447>.

Vivar, C., Potter, M.C., Choi, J., Lee, J., Stringer, T.P., Callaway, E.M., Gage, F.H., Suh, H. and van Praag, H. (2012) 'Monosynaptic inputs to new neurons in the dentate gyrus', *Nature communications*, 3, p. 1107. Available at: <https://doi.org/10.1038/ncomms2101>.

Walder, D.J., Laplante, D.P., Sousa-Pires, A., Veru, F., Brunet, A. and King, S. (2014) 'Prenatal maternal stress predicts autism traits in 6½ year-old children: Project Ice Storm', *Psychiatry Research*, 219(2), pp. 353–360. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.034>.

Wang, Z., Neylan, T.C., Mueller, S.G., Lenoci, M., Truran, D., Marmar, C.R., Weiner, M.W. and Schuff, N. (2010) 'Magnetic resonance imaging of hippocampal subfields in posttraumatic stress disorder', *Archives of General Psychiatry*, 67(3), pp. 296–303. Available at: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.205>.

Watson, J.B. and Rayner, R. (1920) 'Conditioned emotional reactions', *Journal of Experimental Psychology*, 3(1), pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.1037/h0069608>.

Weinstock, M. (2016) 'Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior', *Neurobiology of Stress*, 6, pp. 3–13. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.004>.

Welberg, L.A., Seckl, J.R. and Holmes, M.C. (2000) 'Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, the foeto-placental barrier to maternal glucocorticoids, permanently programs amygdala GR mRNA expression and anxiety-like behaviour in the offspring', *The European Journal of Neuroscience*, 12(3), pp. 1047–1054. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00958.x>.

Weniger, G., Lange, C., Sachsse, U. and Irle, E. (2009) 'Reduced amygdala and hippocampus size in trauma-exposed women with borderline personality disorder and without posttraumatic stress disorder.', *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 34(5), pp. 383–8.

Wicking, M., Steiger, F., Nees, F., Diener, S.J., Grimm, O., Ruttorf, M., Schad, L.R., Winkelmann, T., Wirtz, G. and Flor, H. (2016) 'Deficient fear extinction memory in posttraumatic stress disorder', *Neurobiology of Learning and Memory*, 136, pp. 116–126. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.09.016>.

Wignall, E.L., Dickson, J.M., Vaughan, P., Farrow, T.F.D., Wilkinson, I.D., Hunter, M.D. and Woodruff, P.W.R. (2004) 'Smaller hippocampal volume in patients with recent-onset posttraumatic stress disorder', *Biological Psychiatry*, 56(11), pp. 832–836. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.09.015>.

Wilson, C.A., Vazdarjanova, A. and Terry, A.V. (2013) 'Exposure to variable prenatal stress in rats: Effects on anxiety-related behaviors, innate and contextual fear, and fear extinction', *Behavioural Brain Research*, 238, pp. 279–288. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.003>.

Winocur, G., Wojtowicz, J.M., Sekeres, M., Snyder, J.S. and Wang, S. (2006) 'Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function', *Hippocampus*, 16(3), pp. 296–304. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.20163>.

Witter, M.P. (2007) 'The perforant path: projections from the entorhinal cortex to the dentate gyrus', *Progress in Brain Research*, 163, pp. 43–61. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63003-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63003-9).

Witteveen, A.B., Huizink, A.C., Slottje, P., Bramsen, I., Smid, T. and van der Ploeg, H.M. (2010) 'Associations of cortisol with posttraumatic stress symptoms and negative life events: a study of police officers and firefighters', *Psychoneuroendocrinology*, 35(7), pp. 1113–1118. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psycheneu.2009.12.013>.

Wojtowicz, J.M., Askew, M.L. and Winocur, G. (2008) 'The effects of running and of inhibiting adult neurogenesis on learning and memory in rats', *The European Journal of Neuroscience*, 27(6), pp. 1494–1502. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06128.x>.

Woon, F.L. and Hedges, D.W. (2009) 'Amygdala Volume in Adults with Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis', *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 21(1), pp. 5–12. Available at: <https://doi.org/10.1176/jnp.2009.21.1.5>.

Wu, M.V. and Hen, R. (2014) 'Functional Dissociation of Adult-Born Neurons Along the Dorsoventral Axis of the Dentate Gyrus', *Hippocampus*, 24(7), pp. 751–761. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.22265>.

Xu, C., Krabbe, S., Gründemann, J., Botta, P., Fadok, J.P., Osakada, F., Saur, D., Grewe, B.F., Schnitzer, M.J., Callaway, E.M., *et al.* (2016) 'Distinct Hippocampal Pathways Mediate Dissociable Roles of Context in Memory Retrieval', *Cell*, 167(4), pp. 961–972.e16. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.051>.

Yamamoto, S., Morinobu, S., Takei, S., Fuchikami, M., Matsuki, A., Yamawaki, S. and Liberzon, I. (2009) 'Single prolonged stress: toward an animal model of posttraumatic stress disorder', *Depression and Anxiety*, 26(12), pp. 1110–1117. Available at: <https://doi.org/10.1002/da.20629>.

Yassa, M.A. and Stark, C.E.L. (2011) 'Pattern separation in the hippocampus', *Trends in Neurosciences*, 23(1), pp. 237–337. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006.Pattern>.

Yehuda, R., Halligan, S.L., Golier, J.A., Grossman, R. and Bierer, L.M. (2004) 'Effects of trauma exposure on the cortisol response to dexamethasone administration in PTSD and major depressive disorder', *Psychoneuroendocrinology*, 29(3), pp. 389–404. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(03\)00052-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(03)00052-0).

Yehuda, R., Hoge, C.W., McFarlane, A.C., Vermetten, E., Lanius, R.A., Nievergelt, C.M., Hobfoll, S.E., Koenen, K.C., Neylan, T.C. and Hyman, S.E. (2015) 'Post-traumatic stress disorder', *Nature Reviews. Disease Primers*, 1, p. 15057. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>.

Young, S.L., Boheneck, D.L. and Fanselow, M.S. (1994) 'NMDA processes mediate anterograde amnesia of contextual fear conditioning induced by hippocampal damage: Immunization against amnesia by context preexposure', *Behavioral Neuroscience*, 108(1), pp. 19–29. Available at: <https://doi.org/10.1037/0735-7044.108.1.19>.

Zeiss, C.J. (2021) 'Comparative Milestones in Rodent and Human Postnatal Central Nervous System Development', *Toxicologic Pathology*, 49(8), pp. 1368–1373. Available at: <https://doi.org/10.1177/01926233211046933>.

Zelikowsky, M., Bissiere, S., Hast, T.A., Bennett, R.Z., Abdipranoto, A., Vissel, B. and Fanselow, M.S. (2013) 'Prefrontal microcircuit underlies contextual learning after hippocampal loss', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(24), pp. 9938–9943. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1301691110>.

Zhang, J. and Jiao, J. (2015) 'Molecular Biomarkers for Embryonic and Adult Neural Stem Cell and Neurogenesis', *BioMed Research International*, 2015, p. 727542. Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/727542>.

Zhang, J., Tan, Q., Yin, H., Zhang, X., Huan, Y., Tang, L., Wang, H., Xu, J. and Li, L. (2011) 'Decreased gray matter volume in the left hippocampus and bilateral calcarine cortex in coal mine flood disaster survivors with recent onset PTSD', *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 192(2), pp. 84–90. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2010.09.001>.

- Zhang, W.-H., Zhang, J.-Y., Holmes, A. and Pan, B.-X. (2021) 'Amygdala Circuit Substrates for Stress Adaptation and Adversity', *Biological Psychiatry*, 89(9), pp. 847–856. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.12.026>.
- Zhao, C., Teng, E.M., Summers, R.G., Ming, G.-L. and Gage, F.H. (2006) 'Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(1), pp. 3–11. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3648-05.2006>.
- Zhuo, J.-M., Tseng, H.-A., Desai, M., Bucklin, M.E., Mohammed, A.I., Robinson, N.T., Boyden, E.S., Rangel, L.M., Jasanoff, A.P., Gritton, H.J., et al. (2016) 'Young adult born neurons enhance hippocampal dependent performance via influences on bilateral networks', *eLife*, 5, p. e22429. Available at: <https://doi.org/10.7554/eLife.22429>.
- Silver, S.J.M., Broekman, B.F.P., Hendrix, Y.M.G.A., de Leeuw, R.A., Mentzel, S.V., van Pampus, M.G. and de Groot, C.J.M. (2021) 'Stress, anxiety and depression in 1466 pregnant women during and before the COVID-19 pandemic: a Dutch cohort study', *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*, 42(2), pp. 108–114. Available at: <https://doi.org/10.1080/0167482X.2021.1907338>.
- Zohar, J., Matar, M.A., Ifergane, G., Kaplan, Z. and Cohen, H. (2008) 'Brief post-stressor treatment with pregabalin in an animal model for PTSD: short-term anxiolytic effects without long-term anxiogenic effect', *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 18(9), pp. 653–666. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.04.009>.
- Zou, J., Wang, W., Pan, Y.-W., Abel, G.M., Storm, D.R. and Xia, Z. (2015) 'Conditional Inhibition of Adult Neurogenesis by Inducible and Targeted Deletion of ERK5 MAP Kinase Is Not Associated with Anxiety/Depression-Like Behaviors', *eNeuro*, 2(2), p. ENEURO.0014-14.2015. Available at: <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0014-14.2015>.
- Zuena, A.R., Mairesse, J., Casolini, P., Cinque, C., Alemà, G.S., Morley-Fletcher, S., Chiodi, V., Spagnoli, L.G., Gradini, R., Catalani, A., et al. (2008) 'Prenatal restraint stress generates two distinct behavioral and neurochemical profiles in male and female rats', *PloS One*, 3(5), p. e2170. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002170>.
- van Zuiden, M., Geuze, E., Willemen, H.L.D.M., Vermetten, E., Maas, M., Heijnen, C.J. and Kavelaars, A. (2011) 'Pre-existing high glucocorticoid receptor number predicting development of posttraumatic stress symptoms after military deployment', *The American Journal of Psychiatry*, 168(1), pp. 89–96. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10050706>.

ÉQUIPE DE RECHERCHE

Equipe « Neurogenèse et Physiopathologie »

Dirigée par le Dr. Nora Abrous

Neurocentre Magendie, INSERM U1215

Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat

33077 Bordeaux

France

<https://neurocentre-magendie.fr>

