amU
Aix Marseille Université

NNT : 0000AIXM0000

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à Aix-Marseille Université
le 28 avril 2025 par

Amandine CONSUMI

Vulnérabilité et différences liées au sexe face aux troubles cognitifs post-traumatiques dans un modèle murin de traumatisme cérébral

Discipline
Biologie Santé

Spécialité
Neurosciences

École doctorale
ED62 – Science de la Vie et de la Santé

Laboratoire/Partenaires de recherche
INMED

Composition du jury

Isabelle BARDOU MCF HDR – Université de Caen	Rapportrice
Gilles HUBERFELD PUPH – Paris	Rapporteur
Pascal BRANCHEREAU Pr – Université de Bordeaux	Examinateur
Isabelle GUILLEMAIN MCF HDR – Université de Grenoble	Invitée
Caroline CHAMBON MCF - AMU	Invitée
Valéry MATARAZZO Pr - AMU	Président du jury
Claudio RIVERA Pr - AMU	Directeur de thèse
Christophe PELLEGRINO	Co-directeur de thèse

Inmed
Institut de neurobiologie de la méditerranée

Affidavit

Je soussigné, **Amandine CONSUMI**, déclare par la présente que le travail présenté dans ce manuscrit est mon propre travail, réalisé sous la direction scientifique de **Claudio RIVERA et Christophe PELLEGRINO**, dans le respect des principes d'honnêteté, d'intégrité et de responsabilité inhérents à la mission de recherche. Les travaux de recherche et la rédaction de ce manuscrit ont été réalisés dans le respect à la fois de la charte nationale de déontologie des métiers de la recherche et de la charte d'Aix-Marseille Université relative à la lutte contre le plagiat.

Ce travail n'a pas été précédemment soumis en France ou à l'étranger dans une version identique ou similaire à un organisme examinateur.

Fait à Marseille, le 7 novembre 2024

Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

Liste de publications et/ou brevets et participation aux conférences

Liste des publications

Publiés

- **Bumetanide induces post-traumatic microglia-interneuron contact to promote neurogenesis and recovery – *Brain 2023***
  Bjk:Marine Tessier[1], PhD, Marta Saez Garcia[2], MSc, Emmanuelle Goubert[1], PhD, Edith Blasco[1] MSc, **Amandine Consumi[1] MSc**, Benoit Dehapiot[7], PhD, Li Tian[3], PhD, Florence Molinari[4], PhD, Jerome Laurin[1], PhD, François Guillemot[5], PhD, Christian Hübner[6], PhD, Christophe Pellegrino[1], PhD, Claudio Rivera[1,2] , PhD.

- **Ectopic Expression of Cation Chloride Cotransporters KCC2 in blood exosomes, used as a biomarker of functional rehabilitation – *Frontiers 2025***
  Caccialupi Da Prato L[*, 1], Rezzag Lebza A[*, 1], **Consumi A[*, 1]**, Tessier M[1], Srinivasan A[3], Rivera C[1, 2], Laurin J[1], Pellegrino C[1, §].

Soumis

- **Sex specific decoupling of PV-interneuron survival and behavioral outcome following traumatic brain injury**
  Amandine CONSUMI [1]; Jérôme LAURIN [1,2]; Christophe PELLEGRINO [1]; Michael Schaefer[4] and Claudio RIVERA [1,3]

Résumé

Le traumatisme crânien (TC) touche plusieurs millions de personnes chaque années dans le monde (Bondi et al., 2015). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) il est devenu en 2020, la troisième cause de mortalité et de handicap à long terme, en faisant un enjeu de santé publique majeur. Il constitue une « épidémie silencieuse » au profil dynamique divisé en 2 phases : une phase initiale siège des lésions directes de l'impact telles que des lésions axonales diffuses, un œdème ou une hémorragie à l'origine de bouleversements cellulaires et moléculaires ; une phase dite de latence, conséquence de ces bouleversements et siège de l'apparition de troubles post-traumatiques variés tels que des atteintes motrices, neurologiques, cognitives et neuropsychiatriques (Goubert, 2019 ; Tessier, 2023) et enfin une phase chronique durant laquelle, les troubles cognitifs et neuropsychiatriques sont les pathologies les plus fréquentes. Cependant cette présentation clinique diffère entre hommes et femmes ce qui rend la prise en charge des TC particulièrement difficile.

Sur le plan neurobiologique, les études pré-cliniques menées chez l'homme et sur des modèles animaux mettent en avant des altérations de la neurogenèse hippocampique, mais aussi de la neurotransmission GABAergique dépendante de l'homéostasie des ions chlorure. Néanmoins la quasi-totalité des études a été menées exclusivement chez le mâle. Ces éléments nous invitent alors à nous interroger : Existe-t-il des effets liés au sexe sur les conséquences des TC ?

Mon travail de thèse suggère qu'il existe des différences liées au sexe dans les réponses moléculaires, cellulaires et comportementales suite au TC et suggèrent une stratégie différentielle chez les femelles pour compenser les déficits neuronaux induits par le traumatisme. En effet, j'ai pu mettre en évidence des comportements distincts entre les mâles qui présentent des réponses associées à des symptômes d'anxiété et les femelles qui présentent des symptômes associés à l'impulsivité. Au niveau cellulaire et moléculaire, j'ai mis en évidence que certes les deux sexes présentent une perte d'interneurones à parvalbumine dans l'hippocampe 1 mois après le traumatisme, mais que les femelles présentent une plus forte vulnérabilité face à ces atteintes, ce que confirme l'expression élevée du facteur pro-apoptotique $P75^{NTR}$ chez la femelle et du facteur neurotrophique BDNF chez le mâle. Par ailleurs, mes résultats montrent une altération des rythmes thêta dans l'hippocampe des animaux lésés associée à une diminution des performances cognitives et mettent encore une fois l'accent sur la complexité des suites traumatiques chez les femelles qui présentent une plus forte variabilité de ces rythmes hippocampiques.

Prises dans leur ensemble, les données accumulées lors de ma thèse mettent l'emphase sur le besoin d'utiliser les deux sexes en recherche fondamentale et pré-clinique et nous invitent à ré-évaluer certaines pistes thérapeutiques pour optimiser la prise en charges des patients TC.

Mots clés : *TC, homéostasie des ions chlorure, interneurones à Parvalbumine, troubles de la mémoire, troubles cognitifs, troubles neuropsychiatriques*

Abstract

Traumatic Brain Injury (TBI) affects several million people each year around the world (Bondi et al., 2015). In 2020, according to the World Health Organization (WHO), TBI became the third leading cause of long-term mortality and disability, making it a major public health issue. It is known as a "silent epidemic" with a dynamic profile divided into 2 phases: an initial phase involving direct impact damage such as diffuse axonal lesions, edema or hemorrhage causing cellular and molecular upheavals; and a latent phase, consequence of these upheavals and seat of the appearance of various post-traumatic disorders such as motor, neurological, cognitive and neuropsychiatric impairments (Goubert, 2019; Tessier, 2023). Cognitive and neuropsychiatric disorders are the most common pathologies after TBI. However, these clinical presentations differ between men and women, which makes their management particularly difficult.

On the neurobiological level, pre-clinical studies carried out on the matter highlight alterations of hippocampal neurogenesis as well as of the chloride homeostasis dependent GABAergic neurotransmission. Nevertheless, almost all studies on the subject were conducted exclusively in males. These elements invite us to ask ourselves: are sex-related differences involved in TBI sequalae?

My thesis work suggests that there are sex-related differences in the molecular, cellular and behavioral responses following TBI and suggest a differential strategy in females to compensate for trauma-induced neuronal deficits. Indeed, I was able to highlight distinct behaviors between males, that exhibit responses associated with anxiety symptoms and females expressing impulsiveness related symptoms. At the cellular and molecular level, I found that although both sexes have a loss of parvalbumin interneurons in the hippocampus 1 month after the trauma, it seems that females are more vulnerable to these disruptions. This is confirmed by the high expression of pro-apoptotic factor $P75^{NTR}$ in females and neurotrophic factor BDNF in males. Furthermore, my results show an alteration of theta rhythms in the hippocampus of injured animals associated with a decrease in cognitive performance and again emphasize the complexity of traumatic sequelae in females who present a stronger variability of these hippocampal rhythms.

Taken together, the data accumulated during my thesis emphasizes the need to use both sexes in fundamental and pre-clinical research and invites us to re-evaluate certain therapeutic avenues to optimize the management of trauma patients.

***Keywords**: TBI, chloride ion homeostasis, parvalbumin interneurons, memory disorders, cognitive disorders, neuropsychiatric disorders*

Remerciements

Merci à ceux qui ont toujours été là et merci à ceux qui le resteront !

Out of the night that covers me,
Black as the pit from pole to pole,
I thank whatever gods may be
For my unconquerable soul.

In the fell clutch of circumstance
I have not winced nor cried aloud.
Under the bludgeonings of chance
My head is bloody, but unbowed.

Beyond this place of wrath and tears
Looms but the Horror of the shade,
And yet the menace of the years
Finds and shall find me unafraid.

It matters not how strait the gate,
How charged with punishments the scroll,
I am the master of my fate:
I am the captain of my soul.

Dans les ténèbres qui m'enserrent,
Noires comme un puits où l'on se noie,
Je rends grâce aux dieux quels qu'ils soient,
Pour mon âme invincible et fière,

Dans de cruelles circonstances,
Je n'ai ni gémi ni pleuré,
Meurtri par cette existence,
Je suis debout bien que blessé,

En ce lieu de colère et de pleurs,
Se profile l'ombre de la mort,
Et je ne sais ce que me réserve le sort,
Mais je suis et je resterai sans peur,

Aussi étroit soit le chemin,
Nombreux les châtiments infâmes,
Je suis le maître de mon destin,
Je suis le capitaine de mon âme.

Invictus
William Ernest Henley

Table des matières

AFFIDAVIT **1**

LISTE DE PUBLICATIONS ET/OU BREVETS ET PARTICIPATION AUX CONFERENCES **2**

RESUME **3**

ABSTRACT **4**

REMERCIEMENTS **5**

TABLE DES MATIERES **6**

TABLE DES FIGURES **8**

TABLE DES TABLEAUX **8**

GLOSSAIRE **9**

INTRODUCTION **11**

CHAPITRE 1 : LE TRAUMATISME CRANIEN, DE L'HUMAIN AU MODELE EXPERIMENTAL **11**

I. ÉPIDEMIOLOGIE ET ETIOLOGIE 11
- Épidémiologie 11
- Les causes du TC 12
- Différences liées au genre 14

II. CLASSIFICATION DES TRAUMATISMES CRANIENS 14
- Lésions 15
- Sévérité 24
- Prise en charge 27
- Les différences hommes femmes 29

III. LES MODELES EXPERIMENTAUX 30
- Les modèles *in vitro* 31
- Les modèles *in vivo* 32

CHAPITRE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DU TRAUMATISME CRANIEN **40**

I. CASCADE PHYSIOPATHOLOGIQUE DU TRAUMA 40
- Excitotoxicité glutamatergique 40
- Stress oxydatif 41
- Inflammation 42
- Mort cellulaire 45

II. Cascade physiopathologique post-traumatique et divergences sexuelles : males et femelles sont-ils semblables ? 48

III. Consequences fonctionnelles et troubles comportementaux associes au TC. 50
Déficits moteurs 50
Épilepsie post-traumatique (EPT) 51
Déficits mnésiques et cognitifs 53
Troubles neuropsychiatriques : cas de l'anxiété et dépression post-traumatique 61

Chapitre 3 : Neuroanatomie et rearrangements fonctionnels d'une structure centrale dans le TC : L'Hippocampe 72

I. L'Hippocampe comme structure d'interet 72
Structure et organisation 72
Organisation morpho-fonctionnelle 78
Fonctions 81

II. Reorganisation fonctionnelle des reseaux hippocampiques apres un TC 85
Conséquence du TC sur la neurotransmission GABAergique 85
Conséquence du TC sur les rythmes cérébraux 98

CONTEXTE ET HYPOTHESE DE TRAVAIL 105

RESULTATS 106

DISCUSSION 158

I. Validite et limites du modele 158

II. Alteration du systeme GABAergique et perte d'interneurones PV 160

III. Les troubles neuropsychiatriques 162
Un dimorphisme sexuel des atteintes neuropsychiatriques 162
Lien avec une autre structure critique dans les troubles neuropsychiatrique : le cortex pré-frontal (CPF) 163
Troubles post-traumatiques : quelle voie vers les traitements 166

IV. Les troubles cognitifs : un role des oscillations cerebrales ? 167

V. Conclusion 170

ANNEXES 171

REFERENCES 199

Table des figures

FIGURE 1: SCHEMA DE L'ORGANISATION DES MENINGES 16
FIGURE 2: REPRESENTATION DES DIFFERENTS TYPES D'HEMORRAGIES CEREBRALES 18
FIGURE 3: LES 3 GRADES DE LESIONS AXONALES DIFFUSES 19
FIGURE 4: REPRESENTATION DES PRINCIPAUX ŒDEMES APRES UN TC. 21
FIGURE 5 : DIFFERENTS TYPES DE LESIONS OBSERVABLES SUITE AU TC. 24
FIGURE 6 : LES DIFFERENTS MODELES DE TC 36
FIGURE 7: SCHEMA DES 2 VOIES MAJORITAIRES DE MORT CELLULAIRE 45
FIGURE 8 : SCHEMA RECAPITULATIF DE LA CASCADE PHYSIOPATHOLOGIQUE POST-TRAUMATIQUE 48
FIGURE 9 : SCHEMA DES PRINCIPALES FONCTIONS EXECUTIVES 54
FIGURE 10 : ILLUSTRATION DU TEST DE BARNES 59
FIGURE 11 : LES DIFFERENTES STRATEGIE DE RECHERCHE DE LA CIBLE DANS LE LABYRINTHE DE BARNES 60
FIGURE 12 : SCHEMA DES DEUX TESTS D'ANXIETE 64
FIGURE 13: ILLUSTRATION DE LA LOCALISATION DE L'HIPPOCAMPE CHEZ L'HUMAIN ET LA SOURIS 73
FIGURE 14 : MARQUAGE DAPI DES DIFFERENTES COUCHES CELLULAIRES DE L'HIPPOCAMPE ET LE GYRUS DENTE. 75
FIGURE 15 : ILLUSTRATION DE LA VOIE PERFORANTE DE L'HIPPOCAMPE. 78
FIGURE 16 : LES INTERNEURONES HIPPOCAMPIQUES ET LEUR DIVERSITE DE CONNEXIONS 87
FIGURE 17 : SCHEMA DES DIFFERENTS TYPES DE TRANSPORTEURS ACTIFS SECONDAIRES MEMBRANAIRES. 92
FIGURE 18 : ILLUSTRATION DES STRUCTURES DES PROTEINES NKCC1 ET KCC2 HUMAINES. 94
FIGURE 19 : REPONSE GABAERGIQUE EN FONCTION DE L'ETAT DEVELOPPEMENTAL. 95
FIGURE 20 : COUPLAGE DES OSCILLATIONS THETA ET GAMMA. 102
FIGURE 21 : SCHEMA DES CONNEXIONS PRINCIPALES ENTRE LE CPF ET L'HIPPOCAMPE 165

Table des tableaux

TABLEAU 1: PRINCIPALES CAUSES DE TC SELON LA CLASSE D'AGE 13
TABLEAU 2: ÉCHELLE DE GLASGOW 25
TABLEAU 3 : ABBREVIATED INJURY SCALE (AIS) DANS LE TC. 26
TABLEAU 4: RECAPITULATIFS DES DIFFERENTS MODELES DE TRAUMA CRANIEN 38
TABLEAU 5 : LES DIFFERENTS RYTHMES CEREBRAUX ET LEURS CARACTERISTIQUES PRINCIPALES. 99

Glossaire

α-KG : Alpha Kétoglutarate

$[Cl^-]_e$: Concentration extracellulaire en Cl^-

[Cl-]i : Concentration intracellulaire en Cl-

AIS : Abbreviated Injury Scale

AMPA: alpha-amino-3hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid

APT : Amnésie Post Traumatique

ASCOS : Agression Secondaire Cérébrale d'Origine Systémique

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CA : Cornes de Amon

CCC : Cation Chloride Co-transporters

CCI : Controlled Cortical Impact

CCK : cholécystokinine

CE : Cortex entorhinal

CPF : Cortex Pré-Frontal

DAMP : Damage Associated Molecular Pattern

DSC : Débit Sanguin Cérébral

DSM V : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EEG : Électroencéphalogramme

EPM : Elevated Plus Maze

EPT : Épilepsie Post-Traumatique

ETC : Encéphalopathie Traumatique Chronique

FE : Fonctions exécutives

FPI : Fluid Percussion Injury

GABA : Acide Gamma-Aminobutyrique

GAD : Glutamate décarboxylase

GCS : Glasgow Coma Scale

GD: Gyrus Denté

GOAT : Galveston Orientation and Amnesia Test

HIC : Hypertension Intracrânienne

KCC2 : Cotransporteur Potassium (K^+) Chlorure (Cl^-) 2

LAD : Lésion Axonale Diffuse

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LFP : Local Field Potential

MOPP : Molecular Layer Perforant Path-Associated cells

MWM : Morris Water Maze

NG: Neurogenèse

NGF : Nerve Growth Factor

NKCC1 : Co-transporteur Sodium (Na^+) Potassium (K^+) Chlorure (Cl^-) 1

NMDA : N-methyl-d-aspartate

nNOS : neuronal Nitric Oxyde Synthase

O-LMC : cellules Oriens-lacunosum moleculare

OFT : Open Field Test

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PIC : Pression Intracrânienne

PPC : Pression de Perfusion Cérébrale

PPSI : Potentiel postsynaptique inhibiteur

PV : Parvalbumine

REM : Rapid Eye Movement (sleep)

RNS : Reactive Nitrogenic Species

ROS : Reactive Oxygen Species

SBS : Syndrome du Bébé Secoué

SNC : Système Nerveux Central

SPT : Stress post-traumatique

SST : Somatostatine

TC : Traumatisme Crânien

TDM : Tomodensitométrie

TNFα : Tumor Necrosis Factor

TrC : Tronc Cérébral

UPPS : Urgency-Premeditation-Perseverance-Sensation Seeking Behavioral scale

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

WB: Western blot

Introduction

Chapitre 1 : Le traumatisme crânien, de l'humain au modèle expérimental

I. Épidémiologie et étiologie

Épidémiologie

Le traumatisme crânien (TC) est défini comme toute atteinte résultant d'une agression mécanique directe ou indirecte à la tête et responsable d'une altération permanente ou temporaire des capacités cognitives, physique et/ou psychosociales avec ou sans altération de l'état de conscience.

Le TC touche plusieurs millions de personnes chaque années dans le monde (Bondi et al., 2015). En 2020, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le TC est devenu la troisième cause de mortalité et de handicap à long terme, en faisant un enjeu de santé publique majeur. Chaque année, on estime la prévalence du TC toutes causes et sévérités confondues à 939 cas pour 100 000 habitants soit près de 69 millions de personnes dans le monde (Dewan et al., 2019) et parmi eux approximativement 55,9 millions souffriraient d'un TC modéré et 5,48 millions d'un TC sévère.

Néanmoins, l'évaluation des données épidémiologiques du TC reste difficile du fait de la disparité des critères d'inclusion entre les diverses études ainsi que du manque de consensus sur la classification et l'hétérogénéité des atteintes liées au TC. Par exemple, aux Etats-Unis, on estime le nombre de décès suite à un TC à près de 50% des cas (Masson, 2000) tandis qu'en France ils représenteraient près de 2% des décès totaux et près de 35 à 45% des décès chez les 15-25 ans. Pourtant, on notera que la mortalité liée au TC est sous-évaluée (Bruns Jr. and Hauser, 2003) puisqu'elle intervient généralement avant l'admission hospitalière (décès sur les lieux de l'accident, lors du transport etc) mais que ces derniers ne sont que rarement inclus dans les études et nécessitent un examen médico-légal poussé qui n'est pas systématique.

On réfère parfois au TC comme une « épidémie silencieuse » (Peeters et al., 2015) du fait d'un manque de visibilité immédiate des conséquences de ce dernier et de son sous diagnostic. Ce traumatisme est à l'origine de séquelles potentiellement graves et irréversible ce qui en fait l'une des pathologies les plus impactante sur le plan socio-économique. En 2010, l'impact économique des TC aux USA était estimé à 76,5 milliards

de dollars, comprenant les coûts directs tels que les soins et hospitalisations mais également indirects liés aux conséquences à long terme sur la qualité de vie des patients. Le TC affecte toutes les populations, que ce soit en terme de statut socio-économique, de genre ou de classe d'âge (Peeters et al., 2015). Néanmoins, son incidence varie en fonction de différents paramètres (Santé publique France, 2019) tels que l'âge et le sexe. En effet, l'ensemble des études menées sur le sujet mettent en avant 3 grandes catégories d'âges à risque : l'enfant en bas âge (0-5 ans), le jeune adulte (15-25 ans) et la personne âgée (>65 ans), cette distribution tri-modale, âge dépendante, ayant été mise en évidence dans de nombreuses études ***(Tab 1)***.

Tout d'abord, chez le jeune enfant (0-5 ans), l'incidence du TC est estimée entre 155 et 350/100 000 tandis qu'elle diminue chez l'enfant plus âgé (6-12 ans). Cette diminution de l'incidence du TC dans cette catégorie d'âge pourrait alors être la résultante d'une meilleure coordination motrice diminuant le risque de chute associée à une absence des comportements à haut-risque classiquement lié à l'adolescence (Bruns Jr. and Hauser, 2003).

Dans un second temps, l'incidence du TC augmente en fonction de l'âge jusqu'à atteindre son point culminant dans l'ensemble des études épidémiologiques chez l'adolescent et le jeune adulte (15-25 ans). En effet, dans cette catégorie d'âge, l'incidence du TC est évaluée entre 134 et 355 pour 100 000 selon les études. Par la suite, cette incidence diminue chez l'adulte grâce à une modification du style de vie et notamment une diminution de l'impulsivité et des conduites à risque observées chez le jeune adulte avant d'augmenter de nouveau chez le sujet âgé.

En effet, dans une population vieillissante où les risques de chute augmentent et où apparaissent certains symptômes de déclin cognitif, l'incidence du TC tend également à augmenter. Ainsi, dans cette population elle est estimée entre 173 et 275 pour 100 000. Enfin, on notera que les causes de survenue d'un TC vont différer selon la population considérée.

Néanmoins, il est important de considérer que les études épidémiologiques ne prennent en compte que les TC diagnostiqués. Or, de nombreuses lésions restent encore aujourd'hui non prises en charges, du fait d'un manque de consultation après une chute ou dans le cadre de violences domestiques. Aussi, il est parfois difficile de relier l'apparition de certains troubles au traumatisme initial parfois passé inaperçus par l'absence de symptômes immédiats.

Les causes du TC

On distingue ici 2 grandes causes : les causes non-intentionnelles et les causes intentionnelles, qui sont moins représentées mais aux conséquences souvent dramatiques.

Les causes non intentionnelles sont les plus courantes. Parmi celles-ci on retrouve notamment, les accidents domestiques comme les chutes et les accidents de la circulation ou encore les activités sportives. Comme énoncé précédemment, ces causes sont plus ou moins représentées selon le groupe d'âge considéré.

Chez le très jeune enfant, les chutes sont particulièrement importantes. En effet, le système moteur n'étant pas encore mature à cet âge, les pertes d'équilibre sont fréquentes. Chez le jeune adulte, ce sont cette fois les accidents de la circulation ou les accidents sportifs qui sont les plus représentés. En effet, comme dit précédemment les adolescents et jeunes adultes sont plus susceptibles de prendre part à des activités à risque. Par exemple, dans les accidents de circulations, ces prises de risque se manifeste par le non-port du casque, pour les cyclistes, ou encore la conduite sous influence (alcool ou stupéfiants) et représente des facteurs aggravants du TC.
Les activités sportives telles que les sports de contact (rugby, art martiaux etc) sont particulièrement représentées et présentent une spécificité : les commotions répétées. En effet, lors de la pratique les sportifs sont susceptibles de se blesser de façon répétée à la tête. Ces TC sont alors particulièrement dangereux si la nouvelle blessure intervient avant la guérison complète de la précédente. On parle alors du syndrome de second impact (Hager and Girard, 2019). Ce syndrome est associé à une mortalité élevée de près de 50% (Tessier, 2021). Enfin, chez le sujet âgé les chutes redeviennent prédominantes.

Les causes intentionnelles, sont quant à elles moins représentées mais souvent plus dévastatrices. En effet, on y retrouve les agressions, les suicides ou encore les explosions avec notamment la surexposition des militaires sur les zones de conflits.
Chez le jeune enfant, la cause majeure intentionnelle de TC est le syndrome du bébé secoué (SBS). Durant la première année de vie, son incidence est estimée à 35 pour 100 000 enfants chaque année et le SBS est caractérisé par une mortalité élevée. Les enfants victimes de ce syndrome présentent généralement un tableau clinique sévère avec des hématomes sous-duraux, des hémorragies rétiniennes ou encore des fractures. Près de 65% de ces enfants présentent, consécutivement, des troubles neurologiques sévères et entre 5 et 35% décèdent de leurs blessures (Joyce et al., 2024). Chez l'adulte les suicides et les agressions sont majoritaires.

 **Enfants de 0-5 ans**	 **Jeunes adultes 15-25 ans**	 **Personnes âgées >65 ans**
Maltraitance (SBS) Chutes	Accidents de la circulation Activités à risque (militaire, sports de combat) Suicides	Chutes

Tableau 1: principales causes de TC selon la classe d'âge

Différences liées au genre

Le genre est également un paramètre important dans l'étude du TC et de son incidence. Il est en moyenne 1,4 fois plus élevé chez l'homme pour l'ensemble des classes d'âges considérées (Faul et al., 2010), bien que cette dichotomie tende à évoluer puisque les femmes prennent également plus part à des activités à risque (sport de combat, engagement militaire etc) (Caplan et al., 2017).

Néanmoins, certaines spécificités sont à prendre en compte et varient en fonction et varient selon l'âge. Par exemple, chez le jeune enfant, une étude menée en France entre 1996 et 2000 a montré que 78% des enfants victimes du SBS étaient des garçons (Santé publique France, 2019), ces chiffres ont été confirmés par une étude prospective menée en Suisse entre 2002 et 2007 et qui mettait en évidence que 62% des enfants victimes étaient des garçons (Fanconi and Lips, 2010). Dans les deux études l'âges médian est de 4 mois.
A partir de l'adolescence et notamment lors de la phase jeune adulte l'écart se creuse puisque les hommes tendent à prendre plus de risques. De manière générale, les TC sont le plus souvent le résultat d'accidents de la circulation comme nous l'avons abordé plus tôt et les hommes tendent à prendre plus de risques sur les routes par exemple. Par ailleurs, cet écart augmente avec la gravité du trauma atteignant 3,5/1 pour les traumas graves (Masson, 2000).

Ici, on attend une évolution de ces courbes d'incidence avec une réduction des écarts entre les genres puisque les femmes adoptent maintenant plus de conduites à risques. De plus, certaines associations argumentent qu'il pourrait également exister une sous-représentation des TC chez la femme, notamment chez les victimes de violences conjugales et intra-familiales, pour lesquelles les victimes consultent rarement et donc pour lesquelles aucun diagnostique ne peut être posé.

Enfin, chez le sujet âgé, ces courbes tendent à se rejoindre et les différences, entre hommes et femmes face au TC, diminuent.

II. Classification des traumatismes crâniens

Le traumatisme crânien est particulièrement difficile à prendre en charge du fait de la diversité des lésions. De ce fait, trouver un consensus dans leur classification (Ke et al., 2008) est essentiel. Ainsi, la caractérisation des TC dépend en grande partie du type de lésion, de sa localisation et de la sévérité (Ke et al., 2008).

Lésions

La singularité du TC réside en partie dans son décours temporel particulièrement long. En effet, il est à l'origine de différents types de lésions qui se mettent en place à différentes échelles de temps.

On distingue notamment 2 classes de trauma : les traumas fermés et les traumas pénétrants.
Les traumas fermés, aussi appelés traumas non pénétrants se produisent lorsque des forces extérieures s'exercent sur la boite crânienne, suffisamment violemment pour déplacer le tissu cérébral sans atteinte osseuse. Ces traumatismes sont le plus souvent observés en cas de chute, d'accident de la circulation ou encore le SBS et sont généralement associés à des hématomes voire des étirements et déchirures du tissu cérébral. A l'inverse, les traumas pénétrants eux sont la résultante de forces suffisantes pour causer une fracture du crâne.

Plus spécifiquement, on distingue 2 types d'atteintes : les lésions primaires et secondaires.

1. Lésions primaires

Les lésions primaires sont des lésions induites par des forces mécaniques telles que les forces d'accélération/décélération, les forces rotationnelles ou encore de déflagration, responsables de la déformation du tissu cérébral au moment du choc. Elles résultent alors de la destruction mécanique du parenchyme et du stroma cérébral incluant les neurones, les cellules gliales, ainsi que les vaisseaux sanguins et le tissu conjonctif et sont le résultat direct de l'impact (Mckee and Daneshvar, 2015). Ces dernières peuvent être subdivisées en 2 catégories : focales ou diffuses (Goubert, 2017) et peuvent co-exister chez un grand nombre de patients, notamment chez les patients atteints de traumatismes modérés à sévères (Ng and Lee, 2019).

Les lésions primaires focales :

Les lésions primaires focales sont à l'origine d'une destruction localisée du tissu cérébral. Elles peuvent alors causer des dommages des structures superficielles telles que le cuir chevelu par exemple mais également plus profondes ou encore vasculaires. Elles peuvent adopter plusieurs formes : contusions et lacérations.

Les **contusions cérébrales** correspondent à des ecchymoses du parenchyme cérébral. Ces contusions sont généralement décelées en superficie du tissu cérébral et sont directement liées à l'impact du tissu sur la boite crânienne. Leur gravité dépend alors de l'étendue et de la localisation de la lésion. En effet, elles peuvent être focales c'est-à-dire, localisées exclusivement au point d'impact ou multifocales, donc localisées dans

plusieurs régions du cerveau. C'est par exemple ce que l'on met en évidence dans les effets de « coup/contre-coups » observés lors d'accidents de la route, où, suite à l'impact, le cerveau vient heurter de part et d'autre la boite crânienne.

Ces dernières ne sont pas figées dans le tissu (Ragaisis, 2002), on parle ici de lésions dynamiques et expansives. Elles peuvent évoluer et donner lieu à des complications. Par exemple, l'atteinte des vaisseaux péri-lésionnels peut conduire à une nécrose locale du tissu environnant ou encore des hémorragies variées menant à un gonflement et une herniation du tissu.

Les **lacérations** constituent la forme la plus sévère des atteintes primaires focales puisqu'elles portent atteinte à l'intégrité physique du parenchyme cérébral mais également à son intégrité électro-chimique (Aleman and Prange, 2019). Ces lésions sont à l'origine d'hémorragies plus ou moins sévères, intra-axiales localisées directement au sein du parenchyme ou extra-axiales impliquant les différentes couches méningées péri-lésionnelles.

Les méninges ***(Fig 1)*** sont les membranes qui entourent et protègent le système nerveux central (SNC). Sur le plan anatomique, elles se composent de 3 couches distinctes de la plus superficielle à la plus profonde : la Dure-mère, l'Arachnoïde et la Pie-mère. Chacune de ces couches possède des caractéristiques propres lui permettant d'assurer ses fonctions. Au niveau fonctionnel, une nouvelle classification des méninges a émergé, faisant référence à 2 catégories de méninges : la méninge dure (la pachyméninge) et la méninge molle (la leptoméninge).

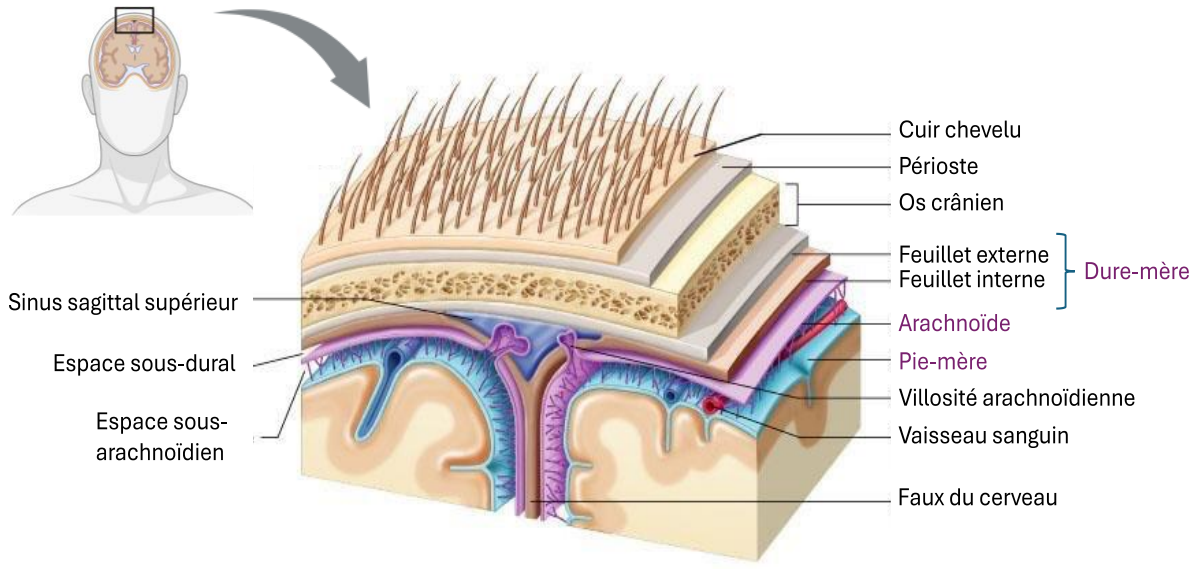


Figure 1: Schéma de l'organisation des méninges

Les méninges forment des couches de protection du parenchyme organisées de la couche la plus superficielle, la Dure-mère, suivie par l'Arachnoïde vers la couche profonde, la Pie-mère. *Adapté de Anatomie et Physiologie humaine, 2005.*

La Dure-mère ou pachyméninge est une méninge épaisse et robuste (Zhang et al., 2024) composée de 2 feuillets : le feuillet périosteal accolé au tissu osseux et le feuillet méningé accolé à l'Arachnoïde. L'espace entre le feuillet basal de la Dure-mère et le feuillet apical de l'Arachnoïde forme l'espace sous dural. L'Arachnoïde est la couche moyenne des méninges, composée de 2 feuillets : l'un au contact de la Dure-mère et l'autre au contact de la Pie-mère. L'espace entre ces 2 feuillet constitue l'espace sous-arachnoïdien dans lequel circule le liquide céphalo-rachidien (LCR) avant d'être drainé par la circulation sanguine. Elle est caractérisée par la présence de fibres de collagène et fibroblastiques qui la traverse pour la relier à la Pie-mère, lui conférant ainsi cet aspect en toile d'araignée, d'où elle tire son nom. Enfin, la Pie-mère quant à elle, forme la couche la plus profonde des méninges directement en regard du parenchyme. Elle est constituée d'une fine couche de cellules fibroblastiques, largement vascularisée et semi perméable au LCR (Haddad, 2022), synthétisé au niveau des plexus choroïdes.

Ainsi, une hémorragie extra-axiale ***(Fig 2)*** peut se manifester à différents niveaux des couches superficielles du névraxe jusqu'aux couches les plus profondes :

- Les hématomes épiduraux constituent un épanchement sanguin dans l'espace situé entre la voûte crânienne et la Dure-mère. Ce type d'hématome se retrouve exclusivement chez les sujets dont l'âge est <60 ans puisque la Dure-mère adhère à l'os chez le sujet âgé. Ce type d'hémorragie résulte le plus souvent d'une plaie artérielle (85% des cas) et se localise le plus souvent au niveau temporo-pariétal (70%) suite à la rupture de l'artère méningée moyenne.

- Les hématomes sous-duraux, se situent entre la Dure-mère et l'Arachnoïde et sont plus répandus chez le sujet âgé. Ils sont classés selon la vitesse à laquelle ils se développent, la quantité de sang émis et les dommages occasionnés (Patel et al., 2024). Ainsi les médecins distinguent les hématomes sous-duraux aigües qui se mettent en place dans les minutes voire heures qui suivent le trauma, les hématomes subaigües qui se mettent en place en plusieurs jours et les hématomes chroniques qui eux peuvent mettre plusieurs semaines à se développer.

- Les hémorragies sous-arachnoïdiennes sont localisées dans l'espace sous-arachnoïdien et sont les plus courantes. Ce sont les plus dangereuses et se caractérisent par une douleur fulgurante à la tête : la « *thunderclap headache* » (Sekhon et al., 2024) ou littéralement céphalée en « coup de tonnerre ». Elles requièrent une attention médicale immédiate et sont de mauvais pronostic. En

effet, ces hémorragies sont généralement fatales en l'absence de prise en charge immédiate.

Les hémorragies intra-axiales ***(Fig 2)*** atteignent directement le parenchyme. On compte parmi celles-ci :

- Les hémorragies intra-cérébrales sont des saignements qui ont lieu directement au sein du parenchyme formant une masse venant comprimer les tissus environnants. L'accumulation de sang mène alors à une augmentation de la pression de la pression intracrânienne qui peut alors évoluer vers une herniation des tissus : c'est l'engagement cérébral.

- Les hémorragies ventriculaires peuvent être considérées comme des complications de l'hémorragie intracérébrale où le sang se déverse dans les ventricules. Cette accumulation de sang si elle n'est pas rapidement contrôlée peut alors entrainer une hydrocéphalie et mener à la destruction du tissu cérébral.

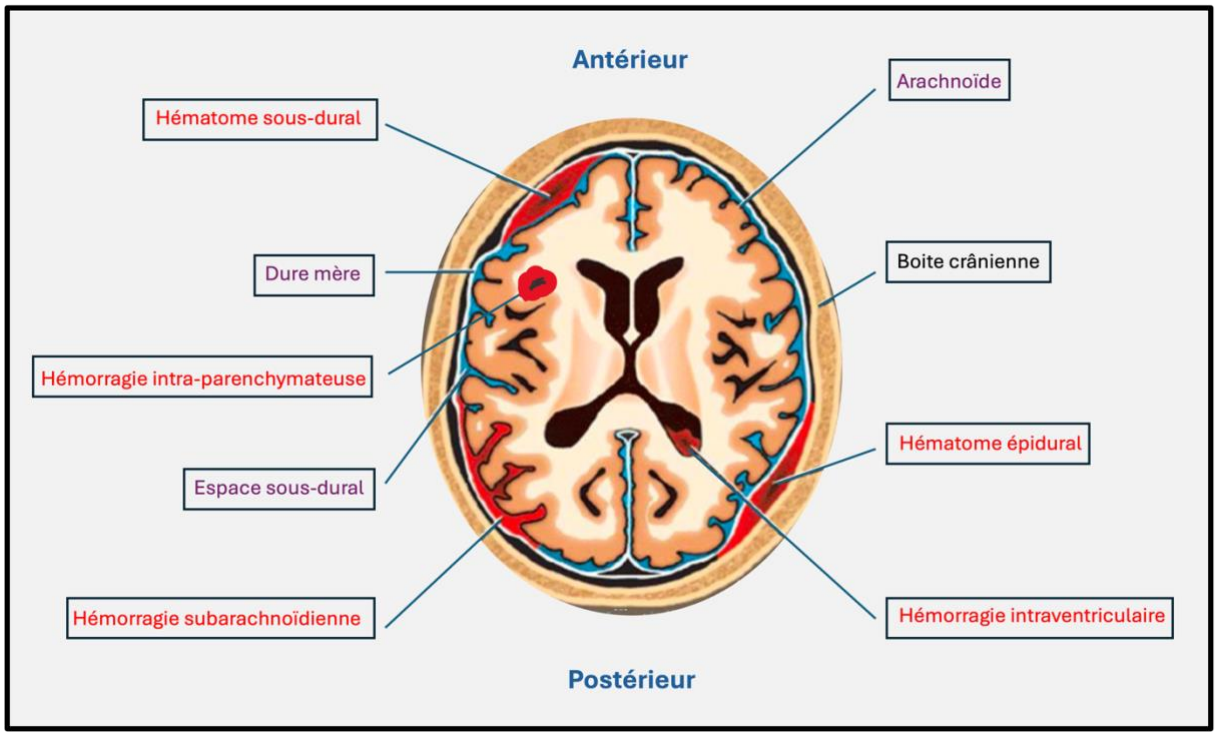


Figure 2: Représentation des différents types d'hémorragies cérébrales

Les saignements intracrâniens sont à l'origine d'hématomes et d'hémorragies dans les différents feuillets méningés. En violet sont inscrit les feuillets et espaces anatomiques physiologiques ainsi que la boite crânienne. En rouge, on retrouve les hémorragies extra-axiales : hématome épidural, sous-dural et hémorragie subarachnoïdienne ainsi que les hémorragies intra-axiales : hémorragie intra-ventriculaire et intra-parenchymateuse ou cérébrale. *Adapté de National Highway Traffic Safety Administration, 2012.*

Les lésions primaires diffuses

Les lésions focales sont des atteintes circonscrites à une zone spécifique des tissus, comme nous l'avons abordé plus haut, et présentent un tableau clinique relativement varié. A l'inverse, les lésions diffusent sont moins nombreuses (Mckee and Daneshvar, 2015) mais touchent des zones beaucoup plus étendues. Par ailleurs, contrairement aux lésions focales où le rétablissement est associé à une réparation des tissus lésés grâce au tissu sain environnant, on observe dans les lésions diffuses (Hall and Lifshitz, 2010) des réorganisations des circuits pour pallier à la perte du tissu lésé.

Parmi ces lésions, on retrouve les commotions ainsi que les lésions axonales diffuses (LAD). Ces lésions sont le plus souvent le fruit de l'exercice de forces d'accélération/décélération sur les tissus.

La **commotion cérébrale** est une atteinte primaire le plus souvent considérée de bas grade. Elle est généralement invisible en imagerie et son diagnostic repose sur une perte transitoire de l'état de conscience après un choc. Néanmoins, il est aujourd'hui admis que leur prise en charge doit se faire avec une grande vigilance.

Les **LAD** sont les plus courantes et touchent la substance blanche. Elles peuvent être distinguées en 3 stades (Skandsen et al., 2010) : les LAD de grade 1 présentant des lésions microscopiques disséminées dans le tissu, les LAD de grade 2 avec lésion du Corpus Callosum et enfin les LAD de grade 3 avec lésion du tronc cérébral (TrC) ***(Fig 3)***. Lorsqu'il est soumis à des contraintes soudaines, le parenchyme normalement souple grâce à ses propriété viscoélastique devient plus rigide et friable (Smith et al., 2003; Tang-Schomer et al., 2010) engendrant un gonflement et une dégénérescence axonale. Ces évènements impliquent une déstructuration du cytosquelette axonal et seront abordés dans le *ch.2, I.* de ce manuscrit.

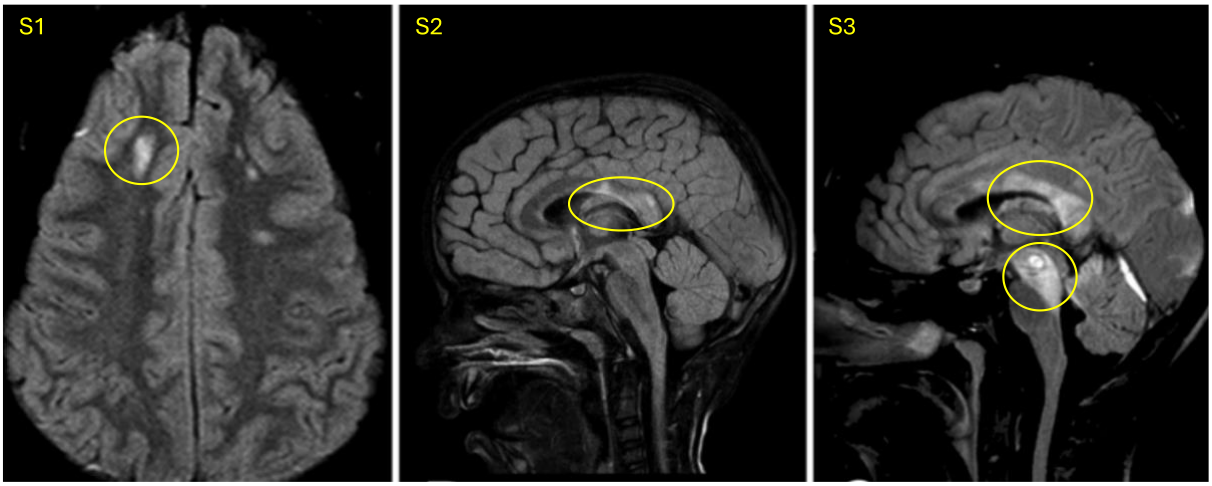


Figure 3: Les 3 grades de lésions axonales diffuses

Représentation par IRM des 3 stades de lésion axonale diffuse (LAD). S1 ou grade 1 montre une LAD corticale. S2 met en évidence une lésion de grade 2 située au niveau du Corpus Callosum et S3 met en évidence des lésions de grade 3 au niveau du Corpus ainsi que du troc cérébral (TrC). *Adapté de l'article de (Skandsen et al., 2010).*

2. Lésions secondaires

Les lésions secondaires sont le siège des cascades moléculaires faisant suite aux lésions primaires (Aleman and Prange, 2019). Ces lésions évolutives peuvent être de plusieurs types : œdème cérébral, hypertension intracrânienne, altération de la barrière hémato encéphalique (BHE) ou hypoxie-ischémie.

Dès 1783, le chirurgien Monroe décrivait la « nature fixe du volume intracérébral ». Ses recherches ont donné lieu à l'hypothèse de Monroe-Kellie qui suppose une relation interdépendante entre les volumes parenchymal, de LCR et sanguin au sein de la boite crânienne.

L'**œdème cérébral** se définit comme une accumulation de liquide dans les cellules ou les espace interstitiels du SNC (Jha et al., 2019; Zusman et al., 2020). Chez l'adulte en condition physiologique, l'eau est répartie dans les différents compartiments cérébraux de la façon suivante (MROZEK, 2016): LCR (75-100 mL), sang (75-100 mL), compartiment cellulaire (1100-1300 mL), compartiment interstitiel (100-150 mL). Les mouvements d'eau entre les compartiments seront alors soumis à différents facteurs tels que la pression osmotique et hydrostatique. Ainsi une altération de l'équilibre entre les compartiments est alors responsable d'un potentiel œdème cérébral.

Dès 1905, l'étude des œdèmes cérébraux de Reichardt a mené à diverses classifications en fonction de leur localisation ou bien encore leur aspect clinique. Ainsi, ils ont tout d'abord été divisés en 2 catégories : *Hirnödem* – « œdème cérébral » – à l'aspect humide et souple et l'*Hirnschwellung* – « gonflement cérébral » – à l'aspect sec et solide. La classification de Reichardt, se basant presque exclusivement sur l'analyse macroscopique des œdèmes a rapidement été délaissée. En 1967, Klatzo met en évidence que ces œdèmes sont principalement associés à la substance blanche et propose une nouvelle classification, qui reste d'actualité à ce jour (Klatzo, 1967). Ainsi on en distingue 2 catégories : cytotoxiques et vasogéniques ***(Fig 4)***.

- L'<u>œdème vasogénique</u> se caractérise par une altération de l'intégrité de la BHE résultant en une augmentation de la perméabilité des capillaires sanguins. Il est principalement lié à des processus inflammatoires et est potentiellement réversible avec une prise en charge adéquate (Hudak et al., 2014). Concrètement, dans le cas d'œdèmes vasogéniques on observe une extravasation des fluides depuis le compartiment vasculaire vers le compartiment interstitiel. Ces mouvements de fluides sont ici la résultante, soit de lésions de l'endothélium vasculaire et des pieds astrocytaires, ou bien de la libération de facteurs

vasoactifs tels que le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ou le Tumor Necrosis Factor alpha (TNFα) (Zusman et al., 2020).

- L'œdème cytotoxique ou cellulaire est le plus délétère. Il est considéré comme irréversible et mène à la mort cellulaire. Il repose sur des phénomènes cellulaires, notamment un gonflement des cellules parenchymateuses et une réduction de l'espace extra-cellulaire. Plus spécifiquement, lors du TC, l'ischémie à la zone d'impact est responsable d'une déplétion massive du parenchyme en Adénosine tri phosphate (ATP) (Keep et al., 2017). Cette déplétion est alors elle-même responsable de la défaillance des pompes ATP dépendante des cellules et notamment de la pompe NA+/K+ ATPase (aussi appelée pompe à sodium dont le rôle est le transport actif du sodium vers le milieu extracellulaire). Ainsi l'accumulation de Na+ dans la cellule est associée à une accumulation d'eau et donc un gonflement des cellules.

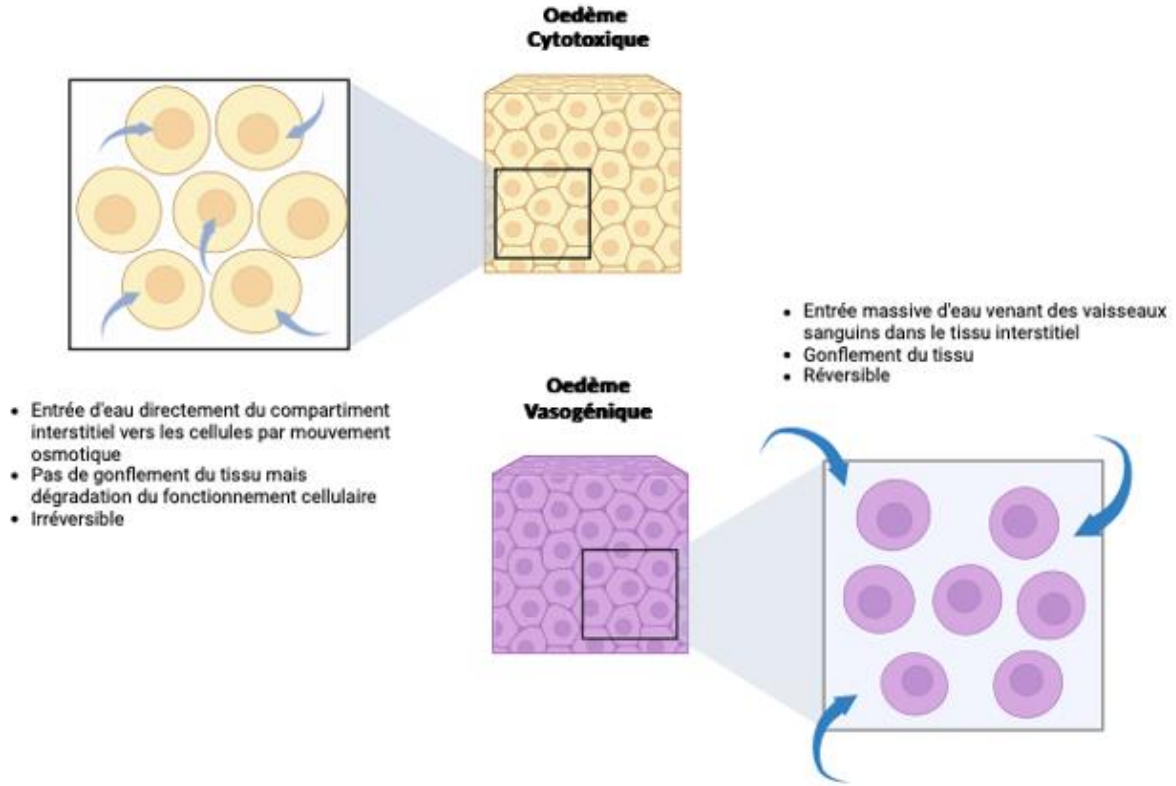


Figure 4: Représentation des principaux œdèmes après un TC.

Après un TC, deux profils œdémateux peuvent survenir. L'œdème vasogénique potentiellement réversible lié à une perméabilisation de la BHE qui mène à une entrée de fluide depuis les vaisseaux sanguins dans le milieu interstitiel et l'œdème cytotoxique qui résulte d'une défaillance des voies énergétiques cellulaires et mènent à une accumulation de fluide dans la cellule associée à la mort cellulaire. https://BioRender.com

On notera que ces deux phénomènes ne sont pas indépendants, ils peuvent être concomitants et s'aggraver mutuellement. Par exemple, il a été mis en évidence que lors du TC on observe généralement, tout d'abord un œdème vasogénique, qui apparait dans

les heures suivant le trauma puis une évolution en œdème cytotoxique dans les semaines suivantes (Donkin and Vink, 2010). Plus récemment, cet enchainement des 2 catégories a été réévaluée et une nouvelle catégorie a vu le jour : l'œdème oncotique.

- L'<u>œdème oncotique</u> également appelé œdème osmotique (Zusman et al., 2020) apparaitrait avant l'œdème vasogénique du fait de l'hyperosmolarité interstitielle suite à la lésion entrainant une perturbation de l'homéostasie des cellules endothéliales, la mort cellulaire et l'expansion de la nécrose des tissus contusionnés.

Les différents traitements des œdèmes cérébraux reposent à ce jour encore sur la théorie de Monroe-Kellie. En effet, différentes techniques sont utilisées comme la craniotomie partielle qui vise à augmenter le volume fixe de la boite crânienne ou les traitements par injection de soluté hypertoniques et hyperosmotiques qui permettent une diminution du volume parenchymal et sanguin. Les traitements par hypothermie visent quant à eux à réduire le flux sanguin cérébral tandis que les dérivations ventriculaires externes constituent un shunte permettant l'évacuation du LCR. Ces différentes thérapies visent également à réduire une autre lésion secondaire du Tc, particulièrement associée aux œdèmes à savoir l'hypertension intracrânienne.

L'**hypertension intracrânienne (HIC)** correspond à une augmentation drastique de la pression intracrânienne (PIC). Toujours selon la théorie de Monroe-Kellie, la boite crânienne est composée à 80% du parenchyme (neurones et glie), à 10% de LCR et 10% de sang (Adams et al., 2018). Cette théorie a alors été validée et formalisée par Harvey Cushing comme suit : le volume de la boite crânienne (*Vintracranial vault)* est égal à la somme des volumes du cerveau (*Vbrain)* additionné aux volumes sanguin *(Vblood)* et de LCR *(VCSF)*.

$$Vintracranial\ vault = Vbrain + Vblood + VCSF$$

Le volume de la boite crânienne étant stable et constant, une perturbation de l'un des facteurs entraine alors nécessairement une compensation des autres (Dai et al., 2020).
A l'état basal, la PIC de référence est située entre 5 et 15 mmHg chez l'adulte en supination (Yuh and Dillon, 2010). Néanmoins, cette PIC est vouée à évoluer en fonction de différents facteurs tels que l'âge ou l'état métabolique. En effet, elle varie entre 1 et 7 mmHg chez l'enfant de moins de 8 ans et peut augmenter jusqu'à 18 mmHg chez le sujet obèse.

Si les systèmes de compensation sont défaillants ou s'ils durent trop longtemps, cela porte atteinte à l'intégrité des tissus et des fonctions cérébrales. Ainsi, une PIC entre 20 et 30 mmHg est considérée comme une hypertension moyenne tandis qu'une PIC supérieure à 40 mmHg constitue une HIC sévère et engage le pronostic vital du patient Dans le cas d'une HIC, l'un des traitements les plus largement utilisés en clinique est l'administration de mannitol à 20%. En effet cet agent hyperosmolaire va agir selon 2 mécanismes :

l'expansion plasmatique responsable d'une réduction de l'hématocrite et du volume cérébral mais également par un effet de diurèse par création d'un gradient osmotique qui déplace les fluides œdémateux vers la circulation (Knapp, 2005).
Ce traitement par le mannitol fait écho aux travaux de l'équipe sur l'importance des canaux potassium chlorure qui sont impliqués dans le contrôle du volume cellulaire comme nous le verrons dans la partie dédiée.

L'HIC est caractérisée par des symptômes cliniques distinctifs tels que des nausées et des maux de tête. Si cette HIC devient chronique, les symptômes peuvent alors inclure des troubles transitoires de la vision mono ou binoculaire (75%) et des maux de tête chroniques (Yuh and Dillon, 2010). On observe alors une perte de l'état de conscience du patient pouvant aller jusqu'au coma voire la mort.

L'**ischémie cérébrale** apparait au niveau de la zone de pénombre traumatique c'est-à-dire le tissu autours de la zone d'impact. Consécutivement à l'impact et donc à la destruction des tissus on observe une réduction du débit sanguin cérébral (DSC). Le DSC se définit comme :

$$DSC = PPC / RVC \text{ (Résistance vasculaire cérébrale)}$$

Ainsi, la diminution du DSC peut être le résultat de la diminution de la pression de perfusion cérébrale (PPC) (Geeraerts, 2022). La PPC se définit comme la différence entre la pression artérielle moyenne (PAM) et la PIC évoquée précédemment :

$$PPC = PAM - PIC$$

Lors du choc, la perturbation du DSC est alors responsable d'une déprivation en oxygène (hypoxémie) et en glucose des tissus, des ressources métaboliques nécessaires au bon fonctionnement cérébral. Chez les patients cérébrolésés, le parenchyme est particulièrement vulnérable à l'hypoperfusion ainsi qu'à cette hypoxémie, et des atteintes systémiques telles qu'une anémie, une chute de la PAM ou une hypovolémie (par exemple du fait d'une hémorragie dans une autre zone corporelle après un accident de la route) sont des facteurs aggravants de l'ischémie cérébrale : on parle alors d'Agressions secondaires cérébrales d'origine systémique (ASCOS) (Schoettker et al., 2001).

L'**encéphalopathie chronique traumatique (ECT)** est une autre atteinte secondaire typique des TC répétés. D'abord identifiée chez le boxeur dans les années 20 elle était autrefois appelée démence pugilistique. Elle a notamment été identifiée chez les athlètes de hauts niveaux ayant subi des TC répétés (football américain, boxe) ainsi que chez les militaires. L'ECT se caractérise par des troubles de l'humeur (ex : dépression) et du comportement (ex : impulsivité) associés à des déficiences cognitives et motrice telles que la démence et l'ataxie. Cette pathologie est caractérisée au niveau cellulaire par

l'accumulation de la protéine tau hyperphosphorylée à divers endroit du cerveaux (zone sous-piale, périventriculaire et sillons corticaux) (Huang, 2023).

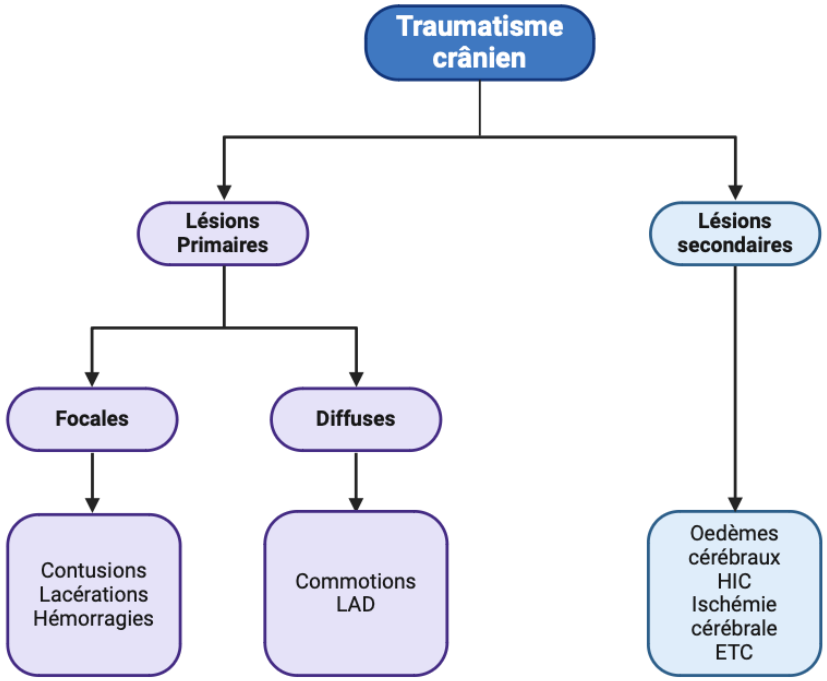


Figure 5 : Différents types de lésions observables suite au TC.

Sévérité

La mesure de la sévérité de ces syndromes traumatique n'est pas aisée par la nature variable des atteintes, leur degré et le temps à partit duquel on mesure la sévérité. En médecine d'urgence, c'est-à-dire dans un temps très court après la survenue de l'évènement précipitant, différentes échelles sont utilisées pour en déterminer la sévérité. Parmi celles-ci on retrouve l'échelle de Masters et la plus connue et celle de référence de nos jours : l'échelle de Glasgow ou Glasgow Coma Score (GSC) ***(Tab 2)*** qui permet d'évaluer le niveau de conscience du patient. Par ailleurs, elles sont complétées avec d'autres échelles afin d'obtenir le tableau clinique le plus complet possible telles que l'Abbreviated Injury Scale (AIS) ainsi que le temps d'amnésie post traumatique (APT) (Masson, 2000).

Le GCS est devenu l'échelle de référence depuis sa création en 1974 par Teasdale et Jennett (Teasdale and Jennett, 1974) et repose sur l'évaluation du niveau de conscience à 3 niveaux par l'analyse des réponses, verbales, motrices et oculaires du patient. Cette échelle est notée de 3 à 15 où 3 est le score minimal et 15 la réponse maximale. Un GCS inférieur ou égal à 8 est communément classifié en coma. Dans le TC on considère généralement 3 niveaux de sévérité : le TC léger associé à GCS compris entre 13 et 15, le TC modéré avec un GCS établis entre 9 et 12 et enfin les TC sévère au GCS ≤ 8.

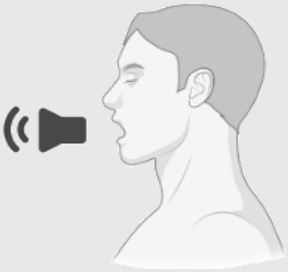
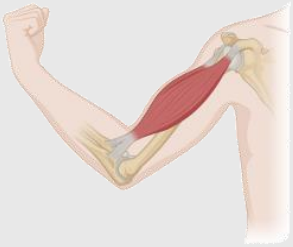
Réponse / Score /15			
1	Absence de réponse	Absence de réponse	Absence de réponse
2	Ouverture aux stimuli douloureux	Émission de sons inintelligibles	Extension à la douleur (décérébration)
3	Ouverture à la demande	Propos inappropriés	Flexion à la douleur (décortication)
4	Ouverture spontanée	Discours confus	Retrait à la douleur
5		Discours normal et orienté	Adaptée, localise la douleur
6			Normale, répond aux demandes

Tableau 2: Échelle de Glasgow

L'échelle de Glasgow permet de mesurer l'état de conscience du sujet. Noté sur 15, il évalue 3 paramètres : les réponses oculaires (/4), verbales (/5) et motrices (/6) dont les scores maximums sont surlignés en vert. Attention, le score de Glasgow ne peut être évalué chez le sujet inconscient.

L'APT se définit un état transitoire d'altération des capacités mentales et se manifeste de plusieurs manières telle que notamment une amnésie rétro- ou antérograde mais aussi un état confusionnel ou encore une agitation. Son évaluation est considéré comme le meilleur outil prédictif des atteintes cognitives à long terme après un TC (Tenovuo et al., 2021) et repose sur des questionnaires tels que Galveston Orientation and Amnesia Test (GOAT) ou la Westmead PTA scale (Marshman et al., 2013; Parker et al., 2022). L'APT se traduit comme le temps écoulé entre la survenue du traumatisme et la récupération d'une mémoire continue fiable. Ainsi, pour un TC léger, l'APT ne doit pas excéder 24h tandis que pour un TC modéré elle peut atteindre 1 semaine et enfin être supérieure à une semaine dans le cas de TC graves.

L'AIS est un système de codage qui assigne un score noté de 1 à 6 à chaque lésion observé (Masson, 2000) ; le score 1 décrivant une atteinte légère et 6 une lésion fatale. Il a été décrit pour la première fois dans les années 60 afin de décrire les lésions consécutives aux accidents de voitures et aux crashs d'avions avant d'être remanié à plusieurs reprises. On utilise aujourd'hui la dernière version publiée en 2015 (Loftis et al., 2018) ***(Tab 3)***.

AIS SCORE	Sévérité	Description
1	**Mineur**	**Commotion légère**
2	**Modéré**	**Perte de conscience < 1h**
3	**Sérieux**	**1h < Perte de conscience < 6h**
4	**Sévère**	**6h < Perte de conscience < 24h**
5	**Critique**	**Perte de conscience < 24h**
6	**Fatal**	**Léthal**

Tableau 3 : Abbreviated Injury Scale (AIS) dans le TC.

La classification de Masters quant à elle repose sur « le critères prédictifs des lésions intracrâniennes et leur potentiel évolutif » (Vinour, 2014) afin de répartir les TC en 3 groupes et de donner la marche à suivre pour optimiser leur prise en charge. Elle classe ainsi les TC en 3 groupes dits risque évolutif faible (groupe 1), risque modéré (groupe 2) et risque sévère (groupe 3).

Néanmoins cette évaluation initiale de la sévérité du trauma repose majoritairement sur l'évaluation clinique du patient et ne permettent pas d'appréhender l'étendue des séquelles et handicaps possibles suite au trauma (Committee on the Review of the Department of Veterans Affairs Examinations for Traumatic Brain Injury et al., 2019; Tenovuo et al., 2021).

En effet, les mesures citées précédemment permettent d'évaluer la sévérité du trauma au moment de l'accident. Cependant, l'un des éléments essentiels à la prise en charge du TC repose sur la capacité à établir des outils prédictifs fiables afin d'anticiper l'issue à long terme du trauma et donc de mettre en place le protocole de soin et de réhabilitation adapté. Les outils les plus fréquemment utilisés à ce jour sont le CRASH-Model ainsi que

l'IMPACT-Calculator. Ces outils statistiques reposent sur une analyse multivariée de différents paramètres tels que l'âge, la réactivité pupillaire, la présence de comorbidités ou de lésion secondaires ainsi que les résultats d'imagerie cérébrale (Tenovuo et al., 2021).

En somme, déterminer la sévérité immédiate du trauma est essentielle à sa prise en charge. Pour cela, différentes classifications complémentaires existent mais l'évaluation « aigüe » du trauma ne peut à elle seule permettre une prise en charge efficace et nécessite donc d'être complétée par l'utilisation d'outils prédictifs de l'évolution à long terme du trauma.

Prise en charge

La prise en charge du TC est un élément essentiel pour le pronostic à long terme du patient. Dans ce chapitre nous abordons la prise en charge hospitalière des TC sévères afin de donner une vision globale des recommandations actuelles et sont à adapter dans le cas de TC moins sévères.

Les recommandations françaises quant à la prise en charge du TC furent établies en 1998 par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (Ricard-Hibon and Marty, 2000) et ré-évaluées en 2016 (Geeraerts et al., 2016). Ces recommandations mettent en avant la prise en charge des TC par une équipe multidisciplinaire où l'objectif premier est de limiter les ASCOS.

La prise en charge du TC repose sur le maintien (ou le retour à) des constantes hémodynamiques (PAM située entre 80 et 100 mmHg) et respiratoires stables (pas d'hypoxémie et capnie maintenue autours de 35 mmHG).

1. Prise en charge hémodynamique

La prise en charge hémodynamique a pour but de maintenir une PPC stable supérieure ou égale à 70mmHg (Ricard-Hibon and Marty, 2000). Chez l'adulte, les TC graves sont souvent associés à de multiples traumatismes généralement associés à une hémorragie menant à une hypotension. La prise en charge du patient nécessite alors la restauration de la volémie.

Pour cela, l'équipe médicale utilise un protocole de remplissage spécifique ou le choix du soluté est essentiel. En effet, sont à proscrire tous les solutés qui pourraient aggraver un possible œdème cérébral. Parmi ceux-ci, on compte notamment le Ringer Lactate ou les solutés glucosés qui sont tous deux hypotoniques et donc favorisent l'entrée d'eau dans les cellules. La solution couramment utilisée est alors un sérum salé isotonique.

La glycémie doit également être surveillée. En effet, les patients souffrants d'un TC présentent souvent une hyperglycémie liée au stress. Or, cette hyperglycémie associée à

des lésions ischémiques est de mauvais pronostic et peut aggraver les lésions cérébrales. De la même manière, une hypoglycémie est associée à une augmentation de la mortalité.

2. Prise en charge respiratoire

Lors d'un trauma, la première étape est de surveiller et protéger les voies aériennes supérieures. Selon les recommandations de 1999, tous les patients atteints de TC graves doivent être intubés et ventilés. Un suivi de la pression partielle en oxygène ($Pa0_2$) et en dioxyde de carbone ($PaCO_2$). La $Pa0_2$ sera maintenue au-dessus de 60 mmHg et la $PaCO_2$ entre 35 et 40 mmHg.

3. Suivi cérébral

Le monitorage cérébral repose sur l'imagerie médicale. Plus précisément, il repose sur la pratique systématique et sans délai d'une tomodensitométrie (TDM) cérébrale et du rachis cervical. La TDM aussi connue sous le nom de scanner est une technique d'imagerie non-invasive permettant l'étude de coupes axiales fines en 2 ou 3 dimensions.

L'analyse par TDM permet de mettre en évidence des lésions cérébrales ainsi que les signes d'une HIC tels que : (Geeraerts, 2022):

- La déviation de la ligne médiane supérieure à 5mm indiquant une PIC supérieure à 20mmHg.
- La compression des citernes de la base définies comme des espaces particuliers délimités par les méninges et l'élargissement de l'espace sous arachnoïdien (Villanueva et al., 2023).
- L'effacement des sillons corticaux
- La présence de lésion avec effet de masse

Le suivi cérébral permet de surveiller la PIC pour prévenir une HIC (Adams et al., 2018; Dai et al., 2020; O'Phelan et al., 2009) et maintenir une PPC stable. La surveillance de la PIC peut être invasive et nécessiter l'insertion d'une canule ventriculaire (Adams et al., 2018), de ce fait elle n'est plus recommandée systématiquement si la TDM est normale. C'est pour cela que l'on utilise des moyens de suivi tels que le doppler transcrânien en première intention. Dans le suivi clinique du patient, le Doppler transcrânien, non invasif sera utilisé afin de suivre l'évolution du TC et surtout l'efficacité d'une thérapeutique en suivant l'évolution du DSC et de la résistance de circulation cérébrale.

Dans le cas d'une HIC, la prise en charge de première intention sera médicamenteuse avec injection d'un agent hyperosmolaire : le mannitol à 20% ou du sérum salé hypertonique (250 mOsm) qui permet de réduire la PIC dans l'heure suivant son injection. Dans les cas sévères, par exemple avec signe d'engagement cérébral, la pose d'un dispositif de drainage ventriculaire ou même une craniotomie décompressive seront envisagées.

En somme, la diversité des lésion et l'aspect multifactoriel des atteintes à la suite du TC rendent sa prise en charge délicate. Cette prise en charge nécessite également de prendre en compte le sexe du sujet puisqu'il existe une différence dans la présentation ainsi que dans l'évolution des lésions.

Les différences hommes femmes

Les hommes et les femmes ne sont pas égaux face au TC. En effet, on a évoqué plus tôt le fait que le TC est plus répandu chez l'homme et ce surtout pendant la période jeune adulte (Committee on the Review of the Department of Veterans Affairs Examinations for Traumatic Brain Injury et al., 2019). Néanmoins, l'incidence des traumas n'est pas le seul point de divergence entre les sexes, que ce soit sur le plan physique, neurobiologique et comportemental. Pourtant, bien que l'existence de variabilités intrinsèques entre les cerveaux mâles et femelles ne soit plus un secret, la présence des femmes dans les essais cliniques est nettement inférieure (Colantonio, 2016; Perrin et al., 2014) affectant dès lors leur prise en charge spécifique.

Ces différences entre les sexes s'observent à plusieurs échelles. On distingue par ailleurs ces différences selon 3 types (McCarthy et al., 2012; Wright et al., 2014):

- Le dimorphisme sexuel ou type I qui résulte de différences encodées génétiquement au niveau chromosomique, de l'évolution hormonale pendant le développement et des influences environnementales. Ce type contient les différences retrouvées quasi exclusivement chez l'un des deux sexes.
- Les différences sexuelles ou type II qui s'expriment selon un gradient où l'un des deux sexes est plus représenté tels que l'anxiété ou la tolérance à la douleur.
- Les convergences et les divergences sexuelles ou type III où le comportement entre mâle et femelle apparait globalement similaire mais résulte de mécanismes sous-jacents différents.

De manière générale, les variations du cycle hormonale et plus spécifiquement les variation d'œstrogènes, de progestérones et de testostérones entre mâles et femelles tout au long de la vie, et ce, dès la phase développementale est la différence majeure entre les deux sexes. Ces niveaux d'hormones exercent une influence sur un grand nombre de paramètres tels que le développement cérébral ainsi que la maturation neuronale ou encore dans le fonctionnement des réseaux neuronaux. Ainsi en 2018, Wang et collaborateur mettaient en évidence, l'existence d'une plasticité synaptique différente entre mâle et femelles au sein de l'hippocampe (Wang et al., 2018). Par ailleurs, ces distinctions entre les sexes sont également à l'origine de différences comportementales et sont impliquées dans la susceptibilité et la récupération post-traumatique.

Dans le cadre du TC, par exemple, un grand nombre d'études menées chez l'animal mettent en avant un aspect neuroprotecteur de la progestérone et des œstrogènes dans la récupération post-traumatique (Khaksari et al., 2018; Lu et al., 2018; Wright et al.,

2014; Yatoo et al., 2023). A l'inverse, les résultats chez l'humain sont quant à eux plus mitigés puisque plusieurs études mettent en exergues un pronostic à long terme moins favorable chez les femmes comparés à leurs homologues masculins (Bazarian et al., 2010). Pour aller plus loin, ces études posaient la question de savoir si ces divergences de pronostic relevaient plutôt d'effets « sociétaux » - à savoir est ce que les troubles post-contusionnels énoncés par les femmes dans questionnaires de suivi à long terme du TC étaient le résultat d'une propension des femmes à énoncer et mettre des mots sur ces troubles comparé aux hommes – ou s'ils relevaient de mécanismes biologiques. Ainsi, il a été montré notamment une augmentation de la PIC ainsi que des œdèmes cérébraux chez les femmes non-ménopausées tandis que les femmes ménopausées ou les jeunes filles prépubères présentaient les mêmes caractéristiques cliniques que leurs homologues du sexe opposé (Bazarian et al., 2010).

Dans ce manuscrit, nous nous intéressons à la variabilité entre les sexes dans les effets à long terme et la réhabilitation post traumatique. Néanmoins, dans la société actuelle où la notion de genre émerge comme un sujet d'étude à part entière, de nouvelles questions se posent quant à l'impact du sexe mais également du genre dans les suites post-traumatiques. Ces notions ne sont pas abordées dans ce manuscrit mais restent pour autant d'intérêt (Caplan et al., 2017; Colantonio, 2016).

Ainsi, pris dans leur ensemble, ces résultats mettent encore un peu plus en lumières la nécessité de poursuivre les études cliniques et pré-cliniques chez les deux sexes afin de mettre en place une prise en charge et un suivi adapté à l'ensemble de la population. Ainsi, ces investigations requièrent l'utilisation de modèles animaux de plus en plus performants. Mais, quels sont les modèles les plus utilisés de nos jours ?

III. Les modèles expérimentaux

Le TC est une pathologie multifactorielle, aux répercussions multiples et redoutables. Ainsi, il était nécessaire de créer des modèles expérimentaux fiables afin de comprendre la physiopathologie du TC et de tester de nouvelles thérapeutiques en phase pré-clinique. Par ailleurs, on notera que la complexité et l'hétérogénéité des lésions observées dans le cadre des TC rend l'existence d'un modèle spécifique du TC à privilégier en première intention parfaitement illusoire. L'ensemble des modèles ci-dessous présentent donc chacun des avantages et inconvénient et il est à la discrétion de l'équipe de recherche de déterminer lequel de ces modèles est le plus adapter à la question posée.

Dans ce manuscrit, nous passons en revue les principaux modèles *in vitro* (Iii et al., 2011; Morrison, et al., 1998) et in-vivo de TC ainsi que leurs caractéristiques principales (Marklund, 2016).

Les modèles *in vitro*

Les modèles *in vitro* ont pour but de suivre temps réel l'évolution des cascades moléculaires et cellulaires qui entrent en jeu après le trauma. Ils vont ainsi permettre d'étudier les phénomènes physiopathologiques tels que l'excitotoxicité, l'apoptose ainsi que les réponses hypoxiques/ischémiques ou bien encore de tester de nouvelles molécules à viser thérapeutique (Iii et al., 2011).
Par ailleurs, ces modèles présentent un avantage indéniable, à savoir de travailler dans le contrôle total de chaque paramètre d'expérimentation. Ici, nous ne distinguons pas les modèles *in vitro* qui nécessitent l'utilisation de cultures cellulaire telles que les cultures primaires ou l'utilisation de lignées immortelles des modèles *ex vivo* qui reposent sur l'utilisation de cultures organotypique ou bien de préparation sur tranches aigues.

1. Transsection

Les modèles de transsection ont pour but de recréer les modèles pénétrants responsables de lésions axonales plus ou moins sévères. Ainsi ces modèles permettent de réaliser une axotomie à l'échelle macroscopique à l'aide d'un stylet en plastique ou une lame ou bien à l'échelle microscopique et n'engage alors qu'une seule cellule (Iii et al., 2011; Shulga et al., 2012).

2. Compression

Les modèles de compression sont des modèles de lésions focales. Ces modèles requièrent l'utilisation de d'impacteur ou de système de poids afin d'exercer une pression sur le parenchyme. Il a en premier lieu été développé dans les modèles de lésion de la moelle épinière par Balentine et collaborateur en 1988 (Balentine et al., 1988; Morrison, et al., 1998) et permet de moduler la sévérité du trauma en modifiant différents paramètres tels que la hauteur de chute ou la profondeur de l'impact. Ces modèles présentent également l'avantage de mimer une lésion primaire au point d'impact mais également secondaire au niveau des tissus adjacents.

3. Étirement

Les modèles traumatiques par étirement reposent sur l'application de forces de cisaillement sur les tissus en culture et permet donc de mimer des lésions diffuses. En effet, les cellules adhèrent à un support pour se développer. On peut donc les déformer en étirant le support sur lequel elle se sont développées. Cet étirement peut ainsi être bi voire tri-dimensionnel selon les forces appliquées au support cellulaire (Wang and Ma, 2010). Pour cela, il existe des outils tels que des puits de culture en silicone sur lesquels on peut appliquer des pulses de pressions sur un puit spécifique et ainsi étirer spécifiquement un ensemble de cellules.

Les modèles *in vivo*

Du fait de la grande hétérogénéité des présentations cliniques du TC, de nombreux modèles animaux ont vu le jour au travers des années, sans parvenir à recréer l'ensemble des atteintes en un seul modèle (Marklund and Hillered, 2011). Néanmoins, l'utilisation adéquate de ces derniers permet de recréer une large gamme de trauma en faisant varier l'âge des sujets d'études ainsi que la sévérité de l'impact.
De manière générale, les rongeurs constituent le modèle de choix grâce à leur coût relativement faible, leur reproduction rapide ainsi que des capacités d'élevage aisé même si d'autres espèces (chien, chat, lapin ou encore primates) peuvent être utilisées. Par ailleurs, les modèles rongeurs et plus spécifiquement la souris permettent de travailler sur animaux génétiquement modifiés. je présenterai ces modèles selon 2 catégories :

- Les modèles non pénétrants sans craniotomie
- Les modèles pénétrants qui nécessitent une craniotomie afin de travailler directement sur le tissu cortical.

L'utilisation de modèles vivant est, bien évidemment, soumise à une réglementation très stricte. Les modèles présentés ci-dessous doivent évidemment faire l'objet d'une attention particulière afin de minimiser la souffrance animale et de rester dans le respect de la règle des 3R (Remplacement, Réduction et Raffinement). Ainsi, même si cela n'est pas mentionné, l'ensemble des procédures est réalisé sur animal anesthésié et faisant l'objet d'une analgésie suffisante et appropriée.

1. Les modèles non-pénétrants

Les modèles non pénétrants se pratiquent sur crâne fermé ce qui les rend plus proche de la réalité clinique. Ils reposent sur l'utilisation de poids ou d'effet d'accélération exercés sur le crâne de l'animal et sont à l'origine de lésions diffuses, de mort neuronale et peuvent entrainer des hémorragies cérébrales.

Le lâché de poids

Les modèles de lâché de poids usent des forces gravitationnelles d'un poids en chute libre. L'animal est placé dans un cadre stéréotaxique et l'impact est appliqué sur le crâne exposé pour induire des lésions (Albert-Weissenberger and Sirén, 2010). Ce modèle est à l'origine de lésions focales ou diffuses en fonction du matériel utilisé. En effet, si l'objectif est d'induire une lésion focale, on privilégiera l'utilisation de plans durs pour installer l'animal tandis que si l'on s'intéresse à l'étude des lésions diffuses, il sera important d'utiliser des plans souples tels que des plans en mousse afin de maximiser la dissipation d'énergie à l'impact. De plus, l'ensemble des paramètres de l'étude seront à considérer telle que la sévérité du trauma qui sera modulée en fonction du poids de l'objet et de la hauteur d'impact ou l'utilisation de percuteurs souples afin de minimiser le risque de fracture du crâne.

Il existe 2 types de lâché de poids différents :

- Le modèle de Feeney qui est en réalité un modèle pénétrant puisqu'il est réalisé directement sur la Dure-mère et qui ne sera pas développé ici.
- Le modèle de Shohami où le trauma est appliqué sur un hémisphère spécifique. La modélisation d'un modèle sévère (poids lourd et/ou grande distance de chute) entraine une contusion ipsilatérale à la lésion avec perturbation de la BHE, œdème cérébral et initiations des processus inflammatoires. A l'inverse, l'utilisation de poids plus léger et/ou d'une distance de chute modérée est responsable d'un état commotionnel avec perte neuronale bilatérale et installation de déficits cognitifs à long terme.

Le lâché de poids présente différents avantages tels que sa rapidité d'exécution et la variabilité dans la sévérité des traumas qu'il propose. Néanmoins, le taux de mortalité associé est élevé à cause du réflexe d'apnée qui suit l'impact ainsi que des difficultés de reproductibilité des résultats (baisse de la précision d'impact dans le cadre de lésion fermées, composante fracture osseuse non maitrisée et maitrisable).

Inertie-accélération (I/A)

Le modèle d'Inertie accélération est en réalité une modification du modèle de lâché de poids. Ainsi, on parle parfois du modèle de lâché de poids de Maramrou (Albert-Weissenberger and Sirén, 2010; Foda and Marmarou, 1994). Il s'agit d'un modèle purement diffus sans atteinte focale qui permet de reproduire les LAD. Sa mise en place requière l'utilisation d'un système de colonne en laiton de laquelle tombe librement les poids selon des paramètres précis à travers un tube en méthacrylate sur un casque métallique fixé sur le crâne du rongeur (rat ou souris). Ici, la plateforme de maintien de l'animal en mousse ainsi que la présence d'une plaque de protection permettent de reproduire de façon fiable les effets de coup/contre-coups observé chez l'humain dans les accidents de la circulation (Wang and Ma, 2010). Selon la force utilisée, il est responsable d'hémorragie cérébrale ainsi que d'œdèmes et d'une mort neuronale élevée.

2. Les modèles pénétrants

Les modèles pénétrants sont réalisés à la suite d'une craniotomie et s'exercent directement sur le tissu cortical tout en conservant l'intégrité de la Dure-mère. Les animaux sont placés dans un cadre stéréotaxique et sont soumis à un trauma menant à des lésions focales et/ou diffuses.

La percussion de fluide

Parmi ces modèles pénétrants, la percussion par Fluide ou *Fluid Percussion Injury* (FPI) est l'une des plus connues (Santhakumar et al., 2001a). Ce modèle implique

l'injection d'un volume fixe de fluide directement dans le parenchyme à travers les méninges intactes (Albert-Weissenberger and Sirén, 2010). Il est subdivisé en 2 modèles selon la position de la craniotomie réalisée :

- Le mFP ou cFP pour Medial ou Central Fluid Percussion lorsque la craniotomie est réalisée au niveau de la ligne sagittale (il faudra alors faire attention à ne pas sectionner les vaisseaux qui passent au niveau du sinus sagittal).
- Le lFP pour lateral Fluid Percussion où la craniotomie est cette fois concentrée sur l'un des hémisphères plus précisément au niveau du cortex pariétal.

Il consiste en l'utilisation d'un cylindre de méthacrylate rempli de solution saline isotonique relié au crâne de l'animal par un raccord en plastique cimenté au niveau du crâne (Albert-Weissenberger and Sirén, 2010; Marklund and Hillered, 2011; Wang and Ma, 2010). L'activation d'un piston d'un côté du cylindre va alors générer un pulse de pression et un mouvement de fluides responsable d'une déformation localisée du parenchyme.

Sur le plan physiopathologique, ce modèle est à l'origine d'une contusion corticale, d'hémorragie ainsi que du développement d'œdèmes cérébraux. Ces lésions seront majoritairement bilatérales dans le cas du mFP et ipsilatérale dans le lFP. Par ailleurs grâce à ce modèle on observe la mise en place de lésion secondaires telles que la mort neuronale et l'astrogliose ainsi que de l'apparition de processus inflammatoires. Ce modèle est considéré comme un bon modèle d'étude de la démence post-traumatique puisqu'il permet l'apparition systématique de troubles cognitifs à long terme mais également d'épilepsie post-traumatique (lFP).

Le « blast injury »

L'étude des blessures de guerre requière l'utilisation de modèles spécifiques difficiles à mettre en place (Risling and Davidsson, 2012). En effet, Le blast injury ou lésion de souffle mime les effets des lésions induites par la détonation d'engins explosifs. Ces modèles ne sont que brièvement abordés afin de donner une idée de la complexité des lésions mises en jeu dans ces études et n'ont pas vocation à être exhaustives. Pour revue, se référer à Risling et Davidsson 2012.

Afin de mieux développer les modèles de détonation, il est important de diviser les mécanismes liés au souffle selon une cascade de 4 effets :

- Les effets primaires dues au déplacement d'une onde supersonique transitoire de courte durée.
- Les effets secondaires liés aux retombées de fragments tels que les shrapnels responsables de lésions pénétrantes diverses.

- Les effets quaternaires qui résultent des effets annexes de l'explosion tels que les brûlures, les inhalations de fumées ou encore les vagues d'ondes électromagnétiques dans le cadre d'utilisation d'armes spécifiques.

Ainsi, pour investiguer l'ensemble de cette cascade de réaction, différents modèles ont vu le jour. Tout d'abord, les modèle de détonation en champ ouvert qui permettent d'étudier les effets primaires. Les animaux sont anesthésiés et placés dans un champ et soumis à des explosions et permettent de déterminer les seuils critiques hémorragiques par exemple. En revanche, ils ne permettent pas d'étudier les conséquences de ces détonations sur le CNS.

Se sont alors développés les « shock tubes » dans lesquels les animaux anesthésies sont placés dans un tube à 2 compartiments séparés par un diaphragme qui se rompra sous la force d'une détonation propageant alors l'onde de déflagration (Kiriu et al., 2024; Ning and Zhou, 2015). Il existe 2 méthodes, la méthode par explosif ou la méthode par air-comprimé où l'un des compartiments est en surpression et où l'expérimentateur rompt la membrane afin de libérer le gaz comprimé. Les animaux sont ici protégés des débris afin d'étudier les effets secondaires et s'absoudre des risques de lésions pénétrantes (Ning and Zhou, 2015).

Pour représenter les lésions tertiaires, on utilise le modèle par pénétration de fragments ou encore le modèle de pénétration balistique qui lui permet également de visualiser la trajectoire des fragments. Enfin, l'étude des effets quaternaires est extrêmement complexe. Quelques modèles ont été développés mais leur efficacité n'a pas été montrée (Risling and Davidsson, 2012).

L'impact cortical contrôlé

Le modèle par impact cortical contrôlé ou CCI pour Controlled Cortical Impact est le modèle de TC pénétrant le plus largement utilisé en préclinique à ce jour (Osier and Dixon, 2016) et c'est d'ailleurs c'est le modèle utilisé lors de ma thèse. Il a été développé dans les années 1980 par Lighthall et collaborateurs chez le furet à l'aide d'un impacteur pneumatique (LIGHTHALL, 1988), avant d'être adapté aux rats en 1991 puis aux souris en 1995 (Albert-Weissenberger and Sirén, 2010).

Dans ce modèle, l'animal anesthésié est placé dans un cadre stéréotaxique, une craniotomie est réalisée et l'impact est alors appliqué sur la dure mère intacte à l'aide d'un impacteur pneumatique ou électromagnétique. L'impact est le plus souvent réalisé en unilatéral au niveau du cortex pariétal menant alors à une lésion focale (Marklund and Hillered, 2011), à savoir une contusion corticale voire une atteinte des structures sous corticales adjacentes selon la sévérité souhaitée.

Il présente plusieurs avantages comme sa précision puisqu'il permet un large contrôle des paramètres expérimentaux. En effet, il permet de régler la vitesse ainsi que la profondeur, la durée et la localisation de l'impact (Romine et al., 2014). Par ailleurs, il permet également de reproduire un large spectre des lésions histopathologiques observées en clinique. Plus spécifiquement, il est à l'origine en plus de la contusion cérébrale énoncée précédemment d'autres lésions primaires telles qu'une atteinte de la BHE et d'une mort neuronale notamment hippocampique ainsi que la mise en place de lésions secondaires. Parmi ces dernières, on retrouve notamment les processus inflammatoires, l'apoptose, un stress oxydatif ou encore des LAD (Osier and Dixon, 2016).

De plus, au niveau comportemental, le CCI est responsable de troubles chroniques des fonctions neurologiques (FOX et al., 1998) tels que des déficits moteurs, de mémoire ou d'apprentissage. Par ailleurs, chez le rongeur ces déficits peuvent aisément être évalués grâce aux tests comportementaux dont notamment le test d'Elevated Plus Maze (EPM) et l'Open Field (OF) ou encore le test de Barnes utilisés respectivement pour déterminer les niveaux d'anxiété et les capacités mnésiques des animaux.

L'ensemble des modèles présentés ***(Fig 6)*** précédemment présente des avantages et des inconvénients spécifiques. Aussi il est extrêmement important de considérer les besoins et questions propres à l'étude afin de sélectionner le modèle adéquat (Bazarian et al., 2010) ***(Tab 4)***.

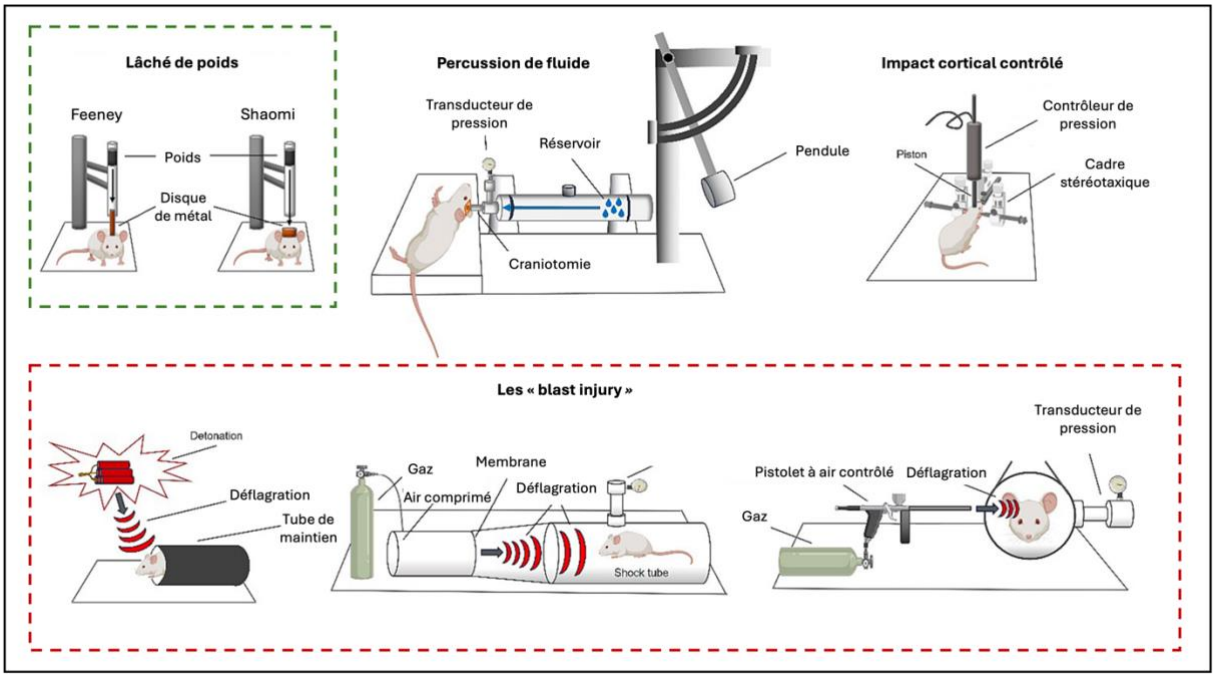


Figure 6 : Les différents modèles de TC

Illustration des différents modèles *in vivo* de TC. En vert on retrouve les modèles non pénétrants par lâché de poids. Les autres modèles sont des modèles pénétrants avec notamment le modèle par percussion de fluide et l'impact cortical contrôlé. En rouge on retrouve les différents modèles de *« blast injury »* avec de

gauche à droite : le modèle par explosif, le modèle de « *shock tube* » et le modèle par pistolé à air comprimé qui modélise les effets d'une plaie par balle. *Adapté de l'article de (Green et al., 2024)*

Lors de ma thèse, j'ai utilisé le modèle de CCI. En effet, il présente plusieurs avantages non négligeables. Tout d'abord, c'est un modèle robuste et facilement reproductible. En effet, le temps de la chirurgie est rapide (de l'ordre de 15 min par animal) ce qui permet une bonne récupération des animaux et un taux de survie élevé. De plus, il permet un suivi précis des paramètres clés du TC tels que la vitesse, la profondeur et le temps d'impact. Ces paramètres permettent des expérimentations reproductibles et standardisées et donc d'évaluer finement la sévérité du traumatisme.

Enfin, il présente de nombreuses analogies avec les lésions observées lors d'un TC chez l'Humain tels que l'apparition d'un œdème au site d'impact et les troubles neurocomportementaux associés et qui m'ont intéressée tout au long de ma thèse.

Ainsi, l'ensemble de ses critères fait du modèle CCI, le modèle le plus adapté à notre étude.

	Modèle	**Avantages**	**Inconvénients**
In-vitro	Transsection	➢ Lésion macro ou microscopique ➢ Test préliminaires de molécules thérapeutiques ➢ Lésion pénétrante	➢ Analyse biomécanique fine impossible
	Compression	➢ Sévérité modulable ➢ Test préliminaires de molécules thérapeutiques ➢ Lésion focale	➢ Analyse biomécanique fine impossible
	Étirement	➢ Test préliminaires de molécules thérapeutiques ➢ Lésion diffuse	➢ Analyse biomécanique fine impossible

		Modèle	Avantages	Inconvénients
In-vivo	Non pénétrants	Lâché de poids	➢ Rapidement réalisable ➢ Variabilité de la sévérité ➢ Lésion sur tête fermée donc plus proche de la physiologie	➢ Grande variabilité de la sévérité du trauma (difficulté de reproductibilité) ➢ Mortalité élevée
		Inertie/Accélération	➢ Effet de coup/ contre-coups ➢ Lésion diffuse uniquement (étude précise) ➢ Lésion fermée proche de la physiologie	➢ Lésion diffuse uniquement (perte des effets corrélés annexes) ➢ Mortalité élevée
	Pénétrants	FPI	➢ Bon modèle d'épilepsie et de démence post-traumatique ➢ Sévérité modulable	➢ Demande un grand niveau de maîtrise pour garantir la reproductibilité ➢ Mortalité élevée ➢ Craniotomie ➢ Entretien du matériel
		CCI	➢ Contrôle précis des différents paramètres d'impact ➢ Sévérité modulable ➢ Mortalité faible	➢ Craniotomie
		Blast Injury	➢ Différents modèles pour évaluer les 4 effets de la déflagration	➢ Grand nombre d'animaux ➢ Différents modèles complexes

Tableau 4: Récapitulatifs des différents modèles de trauma crânien

Chapitre 1 : le résumé

Le TC constitue une épidémie silencieuse et est devenu un enjeu majeur de santé public. Il est à l'origine de troubles à long termes invalidants et touche toutes les classes d'âge et de sexe. On dénombre **3 grandes catégories** de population particulièrement impactées :

- Les **0-5 ans** sujets aux chutes et à la maltraitance
- Les **15-25 ans** plus enclin à prendre part à des activités à risque et aux AVP
- Les **>65 ans** sujets aux chutes

Le TC est un processus **dynamique** comprenant :

- Une **phase de latence** siège des **lésions primaires** c'est-à-dire survenant directement suite à l'impact (fractures, hémorragies, contusions, lésion axonale diffuse…) et des **lésions secondaires** (œdème, hypertension intracrânienne, ischémie…) dues aux cascades physiopathologiques au niveau cellulaire.
- Une **phase chronique** conséquences de ces lésions secondaires associée à l'apparition de **maladies post-traumatiques** (épilepsies, troubles de la mémoire et de l'apprentissage, dépression…).

Comprendre la gravité des lésions cérébrales traumatiques aide à la fois à établir un pronostic de rétablissement fonctionnel et à **anticiper** les besoins de réadaptation des patients. Une prise en charge **rapide** est donc déterminante.
Pour évaluer la sévérité du traumatisme, plusieurs échelles de score existent : les plus connues et d'actualité étant **l'échelle de Glasgow (GCS) et l'abbreviated injury scale (AIS)**.
Les TC nécessite une prise en charge **immédiate, ciblée et adaptée** au profil du patient**.** Cette prise en charge est **multidisciplinaire** avec un suivi

- Hémodynamique (suivi de la glycémie et de la PA)
- Respiratoire (suivi de la PaO_2 et de la $PaCO_2$)
- Cérébral (suivi de la tension intracrânienne par imagerie avec suivi par doppler transcrânien en premier intention et réduction de l'hypertension par traitement au mannitol, shunte ventriculaire ou craniotomie par ordre d'urgence)

Il est important de considérer les différences entre les sexes dans la survenue des TC : les hommes étant à **risque supérieur** pour toutes les classes d'âge. Néanmoins cette tendance tend à diminuer avec l'implication des femmes dans des activités à risque en progression et la résurgence des violences intra-familiales.

Afin d'appréhender toute la complexité du TC dans les études pré-cliniques différents modèles ont été développés, présentant chacun des avantages et inconvénients :

- Des modèles *in vitro* (étirement, cisaillement et compression)
- Des modèles *in vivo* **non pénétrants** (lâché de poids, inertie d'accélération décélération) ou **pénétrants** (la percussion de fluide, les blast injury et le **CCI**).

Dans mon étude, j'utilise le CCI pour sa facilité d'exécution et de reproductibilité avec un taux de survie proche de 100% et pour ses nombreuses similitudes avec un TC chez l'humain sur le plan des lésion primaires (LAD etc.), secondaires (œdèmes etc.) et sur l'apparition de troubles cognitifs et neuropsychiatriques à long terme (dépression, trouble de la mémoire).

Chapitre 2 : Physiopathologie du Traumatisme crânien

Comme vu lors du chapitre précédent, le TC est à l'origine de lésions prenant différentes formes et aux conséquences variées. En effet, ces lésions entrainent des cascades d'évènements cellulaires et moléculaires spécifiques responsable de l'apparition à long terme développées dans ce chapitre.

I. Cascade physiopathologique du trauma

Excitotoxicité glutamatergique

En condition physiologique, le glutamate est le neurotransmetteur excitateur majoritaire dans le SNC et sa concentration est hautement régulée (Yi and Hazell, 2006). En effet, il est relargué au niveau de la fente synaptique et une fois intégré dans une cellule il pourra être dégradé selon le type cellulaire en :

- Glutamine
- Alpha Kétoglutarate (α-KG)
- GABA

Dans la fente synaptique, il est principalement recapté par les astrocytes où il est majoritairement converti en glutamine (Sowers et al., 2021) avant d'être relâché dans l'espace extra-cellulaire où il pourra de nouveau être capté par les neurones et transformé en glutamate pour être stocké dans des vésicules pré-synaptiques. Ce processus de largage/recapture forme alors ce qu'on appelle le circuit glutamate-glutamine.
Il peut activer plusieurs types de récepteurs, notamment des récepteurs métabotropiques et des récepteurs ionotropiques tels que le N-méthyl-d-aspartate (NMDA), l'acide alpha-amino-3hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic (AMPA) et le Kaïnate (Katayama et al., 1990).

En condition pathologique et plus précisément après un TC, on observe une augmentation significative de la concentration extracellulaire en Glutamate (Katayama et al., 1990) ainsi qu'en potassium (K+). Cet influx massif de glutamate est alors responsable de l'activation des récepteurs ionotropiques AMPA (AMPARs) (Lau and Tymianski, 2010). Ces récepteurs AMPA sont des hétérotétramères formés de 4 sous unités notées GluR1 à GluR4 perméables aux cations et dont la composition varie en fonction de la structure cérébrale étudiée. Par exemple dans le CA1 et le CA3 de l'hippocampe la combinaison majoritaire est 2GluR2/2GluR3 tandis que dans le cortex on trouve plutôt 2GluR1/2GluR2. Après un trauma, on observe une modification de ces AMPARs avec notamment une recrudescence des formes sans GluR1/3 particulièrement perméable au calcium (Ca^{2+}) (Luo et al., 2011) associée à une activation accrue des récepteurs.

Ainsi, suite au TC la libération massive de glutamate (Werner and Engelhard, 2007) et l'activation exacerbée des AMPARs mènent à une entrée massive de cations dans la cellule,

notamment du Na^+ responsable de la dépolarisation membranaire qui va ainsi permettre l'activation des récepteurs NMDA (NMDARs) par dégagement du bouchon magnésium (Mg^{2+}), perméable au Ca^{2+}.
La suractivation de ces récepteurs va alors entrainer divers évènements :

- Le gonflement des cellules via l'entrée massive de Na^+ qui va bouleverser l'équilibre osmotique des cellules (Cornelius et al., 2013) impliqué dans la formation de l'œdème.
- Une dégénérescence cellulaire par l'influx massif de Ca^{2+} (Weber, 2012) responsable de l'activation de cascades intracellulaires calcium dépendantes telles que l'activation de phospholipases, de lipases (calpaïnes) et de protéases à l'origine d'une dégradation du cytosquelette et la mort cellulaire (Schober et al., 2014).

Enfin, ces évènements sont entretenus par une boucle de rétroaction positive puisque l'activation des récepteurs glutamatergiques et la dépolarisation cellulaire qui en découle est responsable d'une nouvelle libération de neurotransmetteurs par ces cellules. Par ailleurs, la déplétion en ATP qui résulte des lésions ischémiques évoquées au chapitre 1 empêche alors l'activation des pompes de recapture du Ca^{2+} qui ne sont donc plus en mesure de réguler la concentration calcique intracellulaire (Mark et al., 2001). De la même manière, après un TC certaines études mettent en évidence une dégradation des transporteurs GLT-1 (Dorsett et al., 2017), le transporteur majoritaire du glutamate dans les astrocytes et les neurones.
Ainsi, le défaut d'expression de ce transporteur après un TC et donc l'absence de recapture et de recyclage du glutamate entraine son accumulation dans l'espace extra-cellulaire participant également à ce phénomène d'excitotoxicité glutamatergique.

Stress oxydatif

L'excitotoxicité et l'accumulation de calcium intracellulaire associée après un TC est responsable de la production d'espèces oxygénées réactives ou *reactive oxygen species* (ROS) et d'espèces nitrogéniques réactives (RNS) dont la présence en excès mène à une dégradation cellulaire et la mort neuronale (Luo et al., 2011). Les ROS comprennent les superoxyde (O2-), le radical hydroxyle (HO.) et le peroxyde d'hydrogène (H2O2) (Frati et al., 2017).
En condition pathologique, le stress oxydatif constitue un déséquilibre de la balance oxydants/anti-oxydants et donc de la production des ROS et de leurs systèmes de recyclage (Fesharaki-Zadeh, 2022). Dans la cellule, les mitochondries (Giza and Hovda, 2001) sont les principales structures utilisatrices d'oxygène et productrices de ROS. Après un TC, l'influx massif de Ca^{2+} intracellulaire endommage les mitochondries qui ne peuvent alors plus produire les enzymes antioxydantes. Ainsi, l'accumulation des ROS cytosoliques est responsable d'une dégradation des membranes lipidiques, du cytosquelette et des acides nucléiques.

Le stress oxydatif peut persister jusqu'à 6 mois après la blessure (Fesharaki-Zadeh, 2022) et il a été démontré que des perturbations de l'intégrité synaptique après un TC (LAD, cisaillement, lésions) peuvent également participer au phénomène de stress oxydatif. En effet, l'activation des NMDARs favorise la production de ROS et RNS. Or, la protéine de densité post-synaptique PSD-95 potentialise le couplage NMDAR-PKC et favorise donc la cascade moléculaire permettant la production des ROS par activation de l'Oxyde Nitrique Synthase neuronale (nNOS) (Lau and Tymianski, 2010).

L'activation de nNOS résulte alors par la production d'oxyde nitrique qui, par association avec des superoxydes permet la production de peroxynitrite. Cet oxydant puissant est alors responsable d'une dégradation des lipides membranaires et des acides nucléiques (Cornelius et al., 2013; Frati et al., 2017; Stamler et al., 2001). Par ailleurs, la peroxynitrite est associée à la mort cellulaire selon plusieurs voies ; par exemple, la nécrose cellulaire via l'activation de PARP-1, une enzyme de réparation nucléaire à l'origine d'une déplétion énergétique du noyau ou via l'apoptose par son activation des calpaïnes.

Inflammation

Lors d'un trauma, les lésions multiples au niveau du parenchymes, qu'elles soient ischémiques, hémorragiques ou diffuses mènent non seulement aux processus d'excitotoxicité et de stress oxydatif évoqués précédemment mais également à la mise en place d'une neuro-inflammation (Shi et al., 2019). Ces lésions sont à l'origine du relargage de *Damage Associated Molecular Pattern* (DAMPs)(Rubartelli and Lotze, 2007) tel que l'ATP et molécules du complément qui vont activer les *Pattern Recognition Receptors* (PRR) (van Erp et al., 2023) qui vont activer les cellules gliales.
Cette neuro-inflammation fait appel à deux processus distincts :

- Réponse locale qui intervient au site d'impact et est immédiate
- Réponse périphérique plus lente par infiltration de cellules immunitaires dans le parenchyme. Cette réponse est notamment permise par une perte de l'intégrité de la BHE suite au TC.

1. La réponse locale

L'activation microgliale

La microglie constitue un tissu de support dans le SNC mais est également un acteur fondamental de son homéostasie. Elle représente en effet la première ligne de défense face à un pathogène et est également impliquée dans les processus de récupération après une lésion. Ces macrophages résidents du SNC sont activés après un TC notamment dans la région péri-lésionnelle ainsi qu'en ipsi- et controlatéral du site contusionnel (van Erp et al., 2023).

A l'état quiescent, les cellules gliales présentent une morphologie ramifiée qui leur confère la capacité d'analyser l'environnement de façon constante (Chanal, 2017). Ces cellules dynamiques vont alors capter les DAMPs, être activées dans les minutes qui suivent le TC (Postolache et al., 2020; Shi et al., 2019; van Erp et al., 2023) et subir des modifications morphologiques. En effet, ces cellules ramifiées vont d'abord passer par un état transitoire de sur-ramification associée à une augmentation de la taille du soma, un épaississement des prolongements proximaux et une réduction des prolongements distaux. Puis dans un second temps la microglie activée va prendre une forme amiboïde, mobile à la morphologie semblable à celle des macrophages. Parallèlement à leur modifications morphologiques les cellules microgliales vont également voir leur phénotype modifié en fonction du profil d'expression de facteurs inflammatoires. En effet, on parle de microglie réactive M1 pro-inflammatoire lorsque la cellule secrète des facteurs pro-inflammatoires tels que l'interleukine 1 (IL-1β), le Tumor Necrosis Factor (TNFα) ainsi que des ROS et le NO. A l'inverse la microglie M2 anti-inflammatoire est associée à la sécrétion de facteurs anti-inflammatoires comme les interleukines 10 et 13 (IL-10 et IL-13) (van Erp et al., 2023).

Ainsi, après un TC la forme réactive M1 est favorisée et cette neuro-inflammation peut devenir chronique lorsque la balance M1/M2 est dérégulée. C'est d'ailleurs ce qu'on observe après un TC puisque l'inflammation cérébrale persiste jusqu'à 1 an dans les modèles animaux tandis que des études par PET scan ont mis en évidence la présence de microglie réactive plusieurs années après la lésion (Shi et al., 2019; Zheng et al., 2022).

La réponse astrocytaire

Un autre acteur majeur de l'inflammation post-traumatique est l'astrocyte (Mira et al., 2021). En effet, après un TC, on observe une astrogliose. Dans les modèles animaux, elle est mise en évidence par une augmentation des immunomarquages à la GFAP mettant en avant une prolifération et/ou une activation des cellules astrocytaires. Par ailleurs, ces astrocytes s'hypertrophient ce qui dans l'hippocampe est associé à une neurogenèse aberrante (Robinson et al., 2016).

Sous leur forme basale, les astrocytes forment des petites cellules étoilées présentant des prolongements plus ou moins développés et leur permettant d'accomplir leurs fonctions (Chanal, 2017). En effet, les astrocytes sont impliqués dans plusieurs processus essentiels à l'homéostasie du SNC parmi lesquels :

- Une fonction protectrice, en participant à l'étanchéité de la BHE grâce à leur pieds astrocytaires enveloppant la lame basale des capillaires sanguins.
- Une fonction régulatrice, grâce à leur couplage dynamique dans les synapses tripartites où elles sont impliquées dans la recapture et le recyclage des neurotransmetteurs.

- Une fonction trophique, par la sécrétion de nombreux facteurs neurotrophiques tels que le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) ou le *Nerve Growth Factor* (NGF).
- Une fonction immunitaire, par sécrétion de cytokines par les astrocytes activés.

Ces cellules forment un ensemble dynamique fonctionnel grâce à leur jonctions GAP qui leur permet de communiquer et de former un véritable syncytium astrocytaire.
En condition pathologique, ils interviennent notamment par la formation de la cicatrice gliale aussi appelée cicatrice astrocytaire (Poulot-Becq-Giraudon et al., 2022). A l'instar de leurs homologues microgliaux, les astrocytes sont activés par la lésion. Ils vont alors s'allonger, s'hypertrophier et s'interconnecter : c'est l'astrogliose. Lors de la formation de la cicatrice gliale, les astrocytes relâchent dans le milieu extracellulaire des molécules inflammatoire comme les cytokines afin d'éliminer les débris cellulaires et tissulaires. Néanmoins, ils peuvent également participer à l'excitotoxicité évoquée plus tôt dans ce manuscrit par la déplétion en transporteur GLT-1 normalement exprimé par ces derniers et permettant le recyclage du Glutamate présent dans l'espace extra-cellulaire.

2. La réponse périphérique

Après un TC, on observe un dysfonctionnement de la BHE qui devient vulnérable et laisse passer des cellules immunitaires provenant de la circulation générale. Parmi elles, les neutrophiles sont les premières cellules immunitaires à envahir le parenchyme dans les heures qui suivent la blessure (Zheng et al., 2022). Plus spécifiquement, une étude de Soares et collaborateur met en évidence cette infiltration leucocytaire dans un modèle rongeur de FPI. Dans ce modèle, les neutrophiles sont décelés au niveau de l'espace subarachnoïdien adjacent aux structures corticales lésées dans les 2 à 4 heures qui suivent le trauma (Soares et al., 1995). Par ailleurs, les auteurs mettent également en avant une dichotomie spécifique à cette infiltration et montrent que les neutrophiles envahissent les espaces corticaux et sous-corticaux selon un décours temporel et un profil d'infiltration différent. En effet, les neutrophiles ont la capacité d'envahir les structures corticales lésées dans les premières heures post-traumatique tandis qu'ils ne sont retrouvés dans les structures sous corticales comme l'Hippocampe que 12h après le TC et enfin qu'ils n'atteignent jamais les structures diencéphaliques profondes.

Les neutrophiles participent à plusieurs processus bénéfiques tels que la réduction de l'œdème cérébrale ou de l'activation microgliale. Conjointement aux neutrophiles d'autres cellules immunitaires infiltrent le parenchyme lésé. C'est le cas notamment des monocytes (Shi et al., 2019; Zheng et al., 2022) qui envahissent le parenchyme et sont ensuite transformés en macrophages dans les 2 jours qui suivent le trauma. De manière générale, ces cellules sont détectées dans les 2 hémisphères (ipsi- et contralatéral à la lésion) d'où l'hypothèse selon laquelle elles sont impliquées dans l'inflammation chronique voire dans les processus d'apparition des encéphalopathies traumatiques chroniques.

Mort cellulaire

La mort cellulaire est un phénomène physiologique requis dans le développement du SNC ainsi que dans le maintien de son intégrité (Stoica and Faden, 2010). Néanmoins, dans le TC on observe une hyperactivation des processus de mort cellulaire. Cette dernière peut prendre plusieurs formes selon la cascade d'évènements biochimiques qui y est associée. Ainsi, Schweichel et Merker ont décrit 3 grands types de mort cellulaire selon leur profil morphologique (Vanden Berghe et al., 2014) :

- Le type 1 : hétérophagique qui deviendra l'apoptose
- Le type 2 : autophagique
- Le type 3 : sans digestion que l'on nomme désormais nécrose

En conséquence du TC, la cascade physiopathologique mise en place et présentée ci-dessus mène à une dégénérescence neuronale et donc à la mort cellulaire. Cette mort cellulaire se produit selon 2 processus distincts : la nécrose et l'apoptose ***(Fig 7)***.

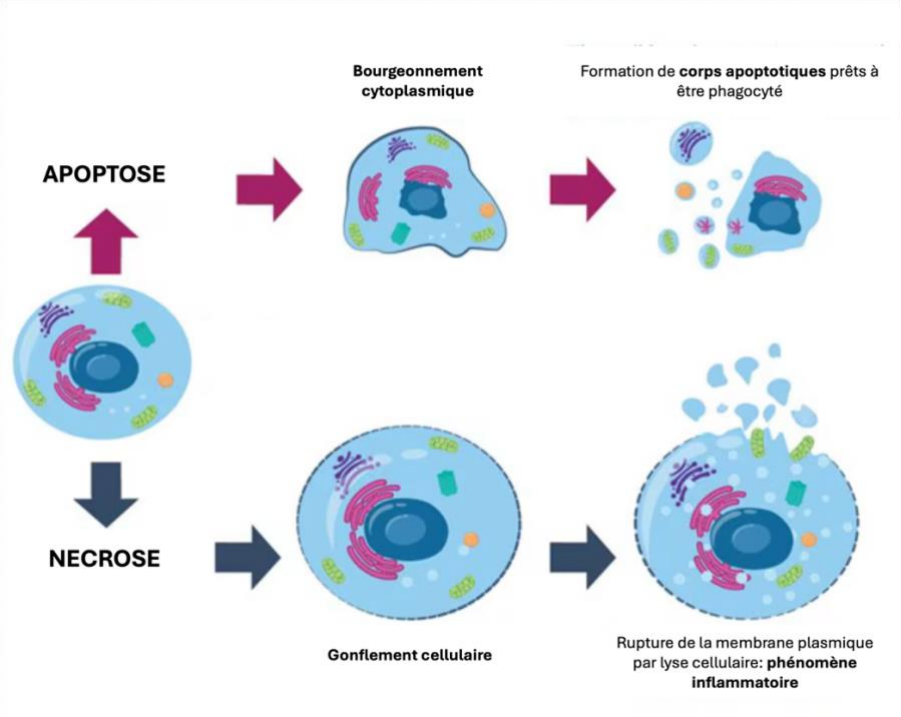


Figure 7: Schéma des 2 voies majoritaires de mort cellulaire

Illustration des deux voies majeures de la mort cellulaire : l'apoptose et la nécrose. *Adapté de Proteintech*

1. La nécrose

Le terme de nécrose est introduit par Galien et provient du grec ancien « *nekros* » signifiant *cadavre*. Il est ensuite repris par Rokitansky et Virchow au milieu du 19ème siècle en référence aux évènements macroscopique associés à une dégradation tissulaire avancée (Stoica and Faden, 2010) avant de faire référence à la mort cellulaire à la fin du 19ème siècle. Ce type de mort cellulaire à longtemps été considéré de

phénomène « accidentel » où la cellule meurt en réponse directe à un facteur de stress interne ou externe. On observe alors une perte d'intégrité de la membrane menant à une fuite du contenu intracellulaire vers le milieu extracellulaire, à l'origine de la libération de molécules inflammatoires dans l'espace extracellulaire. Cette porosité de la membrane plasmique résulte d'une désorganisation des organelles intracellulaires tels qu'un gonflement du réticulum endoplasmique et des mitochondries (du fait de la surcharge en calcium par activation de la cascade excitotoxique) ou encore l'activation de nucléases qui déstabilisent le noyau.

Ainsi, lors de la phase aiguë du TC, on observe, en réponse directe aux lésions primaires, une nécrose des tissus adjacents à la lésion. Cependant, la notion de mort cellulaire accidentelle est trop réductrice puisqu'il existe des phénomènes de nécrose régulée et que ces phénomènes sont particulièrement impliqués dans la physiopathologie post-traumatique (Nie et al., 2022; Vanden Berghe et al., 2014).

Dans le TC, les principaux phénomènes de nécrose régulée impliqués sont (Nie et al., 2022):

- La nécroptose : voie principale, indépendante des caspases qui fait appel à la liaison du facteur de nécrose tumorale alpha ou *Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α)* à son récepteur TNFR-1. Elle est caractérisée par une perte de l'intégrité de la membrane plasmique, la sécrétion de DAMP, un gonflement du soma et des organelles ainsi que par une fragmentation de la chromatine et une désintégration du nucleus.
- La pyroptose : voie dépendante des caspases caractérisée par un gonflement cellulaire, la formation de pores au niveau de la membrane plasmique et la formation de protrusions au niveau de cette dernière. Elle est également caractérisée par une condensation de la chromatine sans perturbation nucléaire
- La ferroptose : voie dépendante du fer médiée par la peroxydation lipidique, une réduction de la synthèse de Gluthatione (un anti-oxydant puissant). Morphologiquement, l'activation de cette voie implique un rétrécissement des mitochondries et une augmentation de leur densité membranaire (Lau and Tymianski, 2010).

2. L'apoptose

Contrairement aux processus nécrotiques (qu'ils soient contrôlés ou non) intervenant dans l'heure suivant le TC au niveau du pourtour péri-lésionnel, l'apoptose est un phénomène déterminé plus long à mettre en place et qui peut s'observer à distance du site initial de l'impact (Stoica and Faden, 2010).

L'apoptose est décrite en 1972 par Kerr et collaborateurs comme une mort cellulaire caractérisée par une condensation de la chromatine, une dégradation des membranes

formant des petites vésicules de débris cellulaire contenant des restes pyknotiques de noyau (Kerr et al., 1972), on parle alors de corps apoptotiques. Elle est la voie classique de mort cellulaire programmée. Elle implique 2 voies d'activation distinctes :

- La voie intrinsèque ou mitochondriale
- La voie extrinsèque ou par récepteurs de mort

A la différence de la nécrose qui est responsable de la mort d'un ensemble de cellule, l'apoptose permet d'éliminer des cellules spécifiques tout en minimisant l'activation immunitaire (Akamatsu and Hanafy, 2020).
L'activation de ce type de mort cellulaire après un traumatisme pourrait constituer une réponse physiologique et protectrice face aux dommages. Néanmoins, plusieurs études utilisant des souris transgéniques sur-exprimant des facteurs anti-apoptotiques ont mis en évidence une diminution des lésions corticales et hippocampiques. Ces données laissent alors à penser que la suractivation des voies pro-apoptotiques après un TC seraient à l'origine d'une aggravation des dommages (Nakamura et al., 1999; Raghupathi et al., 1998).

De plus, suivant le modèle utilisé les cellules apoptotiques ne sont pas discernables selon la même évolution spatio-temporelle. Plus spécifiquement, dans un modèle par FPI, les cellules corticales apoptotiques étaient caractérisées dès 24 heures post-traumatiques tandis qu'elles ne sont observables dans l'Hippocampe que 48 heures après la lésion initiale et seulement 2 semaines après dans le Thalamus (Fox et al., 1998a). A l'inverse, dans un modèle de CCI, ces cellules étaient observées majoritairement dans le pourtour contusionnel et hippocampique entre 24h et 48h après la lésion (Hamm et al., 1992). Prises dans leur ensemble, ces informations suggèrent que l'apoptose va évoluer en fonction du type et de la sévérité lésionnelle. De façon très simpliste, on peut considérer des vagues de mort cellulaires successives, d'abord par des phénomènes nécrotiques, non contrôlés puis dans un deuxième temps par des phénomènes apoptotiques, plus tardifs, ce qui explique par ailleurs sous certains aspects le caractère évolutif et latent du TC.

Pour finir, on notera que les différents processus de mort cellulaire évoqués ici ne sont pas indépendants ***(Fig 8)*** les uns des autres (Lau and Tymianski, 2010). Aussi, leur intéraction compétitive ou synergique est à prendre en considération dans le développement de thérapies visant à ralentir la mort neuronale.

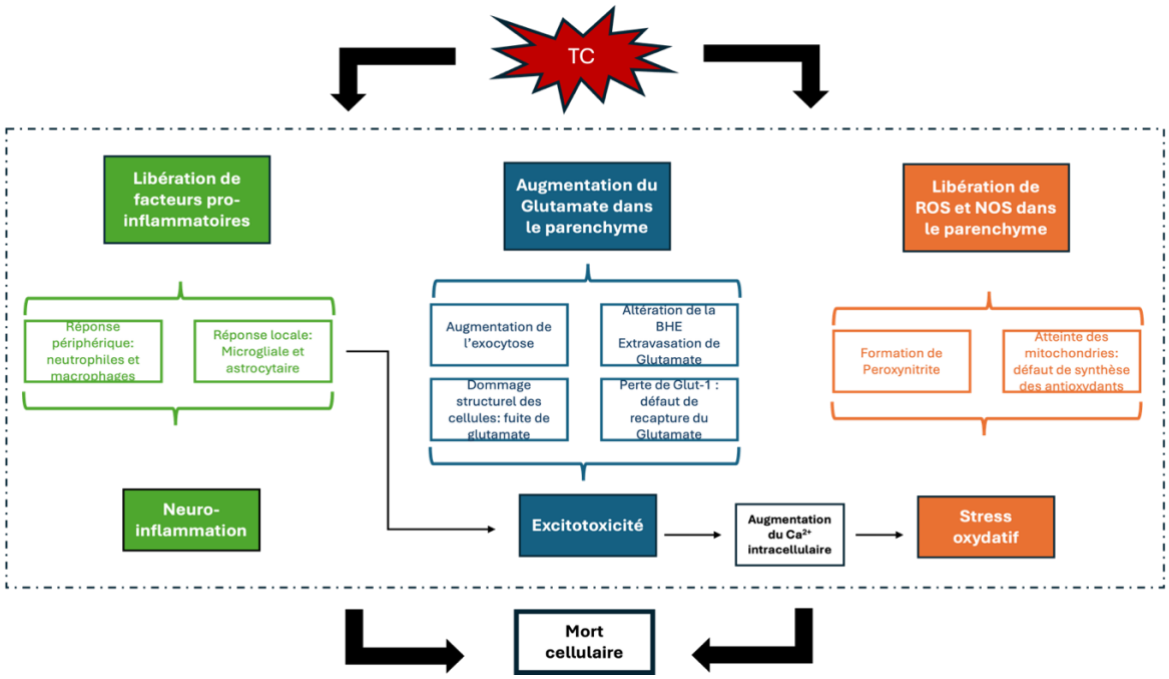


Figure 8 : Schéma récapitulatif de la cascade physiopathologique post-traumatique

Après un TC, une cascade d'évènements cellulaires et moléculaires se mettent en place, à savoir l'excitotoxicité, le stress oxydatif et la neuro-inflammation. Les altérations de la BHE et de l'intégrité cellulaire mènent à une accumulation de glutamate dans le milieu extracellulaire du parenchyme, renforcée par un déficit de sa recapture. Ces phénomènes mènent à une excitation pathologique du tissu : c'est l'**excitotoxicité** (voie bleue). L'accumulation massive de Ca^{2+} intracellulaire associée à la libération de substances oxygénées réactives (ROS) et nitrogénées (NOS) conduit à une surcharge puis une dégradation des mitochondries qui ne peuvent plus recycler les ROS et NOS. C'est le **stress oxydatif** (voie orange). Dans un esprit de conservation, le parenchyme déploie ses acteurs de l'immunité locale (la microglie et les astrocytes) puis dans un second temps, périphériques du fait de parte d'intégrité de la BHE. L'activation de ces acteurs de l'immunité relâche des facteurs pro-inflammatoires dans le tissu qui deviennent néfastes à long terme : on parle de **neuro-inflammation** (voie verte). La perte des transporteurs Glut-1 astrocytaires renforce l'excitotoxicité en empêchant la recapture du Glutamate. L'ensemble de ces voies conduisent à la mort cellulaire par activation de processus nécrotiques ou apoptotiques.

II. Cascade physiopathologique post-traumatique et divergences sexuelles : mâles et femelles sont-ils semblables ?

Comme nous l'avons vu précédemment, les hommes et les femmes ne sont pas égaux face au TC sur le plan épidémiologique. Mais qu'en est-il sur le plan biologique ? En effet, les cerveaux mâles et femelles présentent des caractéristiques spécifiques et on a vu par ailleurs plus tôt dans ce manuscrit qu'il existait des différences dans le pronostic à long terme entre les deux sexes après un TC. Ces divergences reposent notamment sur des variabilités hormonales mais également sur des différences neurobiologiques fonctionnelles.

Aussi, plusieurs études mettent en évidence l'existence de divergences sexuelles dans le déroulement de ces cascades physiopathologiques décrites quasi-exclusivement chez le mâle.
Ainsi, une étude de Zhu et collaborateurs met en évidence 2 voies d'activation différentielles de la mort cellulaire après un traumatisme hypoxique-ischémique modéré chez la souris. Dans leur modèle, les auteurs mettent en évidence une étendue plus importante des lésions dans les cerveaux mâles adultes comparés aux femelles du même âge. Ils observent également une activation spécifique des voies pro-apoptotiques indépendantes des caspases chez le mâle avec notamment une forte activation mitochondriale tandis que chez la femelle c'est la voie caspase dépendante qui est majoritaire avec une déplétion en procaspase 3, une activation de l'activité enzymatique de la caspase 3 et une plus forte présence de la forme active du facteur caspase 3 (Zhu et al., 2006).

De la même manière, d'autres études suggèrent que la plus faible susceptibilité des femelles face à la neurodégénérescence post-traumatique serait le résultat des niveaux élevés d'hormones (œstrogène et progestérone) dans le parenchyme. Les œstrogènes possèdent des fonctions antioxydantes puissantes permettant de limiter les dégâts liés aux phénomènes excitotoxiques et potentialisent l'expression du facteur anti-apoptotique Bcl-2. La progestérone quant à elle, contrecarrerait les dommages liés à la peroxydation lipidique grâce à son rôle stabilisateur des membranes (Roof and Hall, 2000).

Néanmoins, il est difficile de trouver un consensus dans les différences sexuelles après un TC puisque d'autres études mettent en évidence des divergences minimes voire inexistantes. Par exemple, une étude de Doran et collaborateurs en 2019 met en évidence de meilleures performances motrices chez la femelle dès le premier jour post-traumatique associées à une réduction significative de l'infiltration immunitaire périphérique par les neutrophiles chez ces femelles comparées à leurs homologues masculins (Doran et al., 2019) tandis que Villapol et collaborateurs en 2017 observent une différence entre les sexes dans la neuro-inflammation post-traumatique uniquement lors de la première semaine après le TC avant de devenir semblable entre les deux groupes (Villapol et al., 2017). Enfin, Scott et collaborateurs n'ont quant à eux pas observé de différences significatives dans les processus inflammatoires hormis une augmentation de la perméabilité de la BHE chez le mâle exclusivement à 72h après la lésion comparé aux femelles (Scott et al., 2022).

Pris dans leur ensemble, ces résultats mettent en exergue la complexité des divergences neurobiologiques entre mâles et femelles. En effet, leur existence ne peut être niée grâce aux nombreuses études (Herrera-Melero et al., 2015; McCarthy et al., 2012; Yatoo et al., 2023) et les preuves scientifiques qui ont été mises au jour ces dernières années (Caplan et al., 2017) que ce soit chez l'Humain ou au travers de modèles animaux.

Néanmoins, le TC étant une pathologie déjà complexe et multiparamétrique, le manque de consensus et l'ensemble des résultats divergents sur la question d'une variabilité neurobiologique entre les sexes dans la réponse au TC renforce un peu plus la nécessité de poursuivre les investigations et de comprendre les différences dans la récupération post-traumatique de l'échelle fonctionnelle à l'échelle moléculaire. Dans le cadre de ma thèse, je tente d'apporter ma pierre à cet édifice fragile et de montrer que mâles et femelles ne sont pas égaux dans la mise en place des déficits à long terme qui suivent le TC notamment au niveau fonctionnel et que ces différences sont à considérer pour optimiser la prise en charge des patients.

III. Conséquences fonctionnelles et troubles comportementaux associés au TC.

Les patients atteints de TC, notamment lorsqu'il est sévère développent des comorbidités à long terme (Lipsky et al., 2024). En effet, outre l'impact socio-économique et mental du TC pour les patients, il est à l'origine de multiples déficits neurobiologiques et fonctionnels parmi lesquels les plus courants sont abordés dans ce manuscrit.

Déficits moteurs

Suite au TC, de nombreux patients se plaignent de troubles de l'équilibre (Basford et al., 2003). Certains patients peuvent présenter des déficits neuromoteurs jusqu'à 2 ans après la lésion (Walker and Pickett, 2007).

Selon le type de lésion et la sévérité du trauma, plusieurs manifestations cliniques sont possibles. Par exemple, les sujets peuvent présenter :

- Une faiblesse des membres inférieurs et/ou supérieurs
- Une paralysie
- Des troubles de la coordination et de l'équilibre
- Des atteintes visuo-spatiales rendant la navigation dans l'espace difficile.

De manière générale, lors de la phase aiguë, les patients TC présentent des déficits locomoteurs spécifiques dépendants de la sévérité du choc. Ainsi, les TC modérés sont souvent accompagnés de troubles de la coordination et de l'équilibre (Gera et al., 2018) tandis que les TC sévères peuvent être accompagnés de paralysie spastique, de troubles de la coordination avec déficit de la stabilité posturale et une réduction du contrôle moteur fin (Lin et al., 2015).

Mais, peu d'études se sont intéressées aux effets à long terme du TC sur les performances motrices. Ainsi, une étude de Ochi et al. en 1999 met en évidence une réduction de la

longueur des foulées et une asymétrie de la marche chez les patients atteints d'un traumatisme modéré (Ochi et al., 1999). Ces troubles sont généralement transitoires mais peuvent persister jusqu'à plusieurs années.

Épilepsie post-traumatique (EPT)

Le TC est l'une des causes majeures d'apparition d'une épilepsie acquise chez l'adulte (Guekht et al., 2010; Hauser et al., 1991). Parmi les patients atteints d'épilepsie, près de 60% sont sujets à une épilepsie du lobe temporal (Lipsky et al., 2024).

L'EPT est un syndrome particulièrement représenté chez les patients ayant subi au TC. Elle est associée à l'apparition de déficits neurologiques mais également émotionnels et de difficultés à maintenir une activité professionnelle suite au TC (Pease et al., 2024).
Elle constitue par ailleurs l'un des troubles les plus marquants après un TC où l'on connait l'évènement initial (le TC) mais où l'apparition des symptômes et des premières crises peuvent prendre plusieurs mois voire années (Kharatishvili and Pitkänen, 2010). En effet, elle est définit par la survenue d'une crise retardée *au moins* 7 jours après le TC avec un fort risque de re-occurrence (Lucke-Wold et al., 2015) et répond aux critère de la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie qui définit l'épilepsie comme 2 crises intervenants à au moins 24h d'écart ou une seule crise à fort risque de re-occurrence (Pease et al., 2022).

L'EPT est un trouble particulièrement fréquent puisqu'il concerne environ 1/3 des patients ayant subi un traumatisme sévère et compte pour environ 20% de l'ensemble des épilepsies structurales (Fordington and Manford, 2020; Lucke-Wold et al., 2015). De la même manière, d'autres études mettent en évidence une forte prévalence du EPT chez les vétérans atteints de lésions traumatiques pénétrantes. En effet, dans cette étude menée par Raymonts et collaborateurs sur les vétérans de la guerre du Vietnam, les auteurs observent une prévalence du EPT chez près de 48 à 53% des patients contre 33% chez les civils atteints de TC sévère (Raymont et al., 2010). Cette étude menée sur près de 35 ans, 12,6% des patients ont présenté une épilepsie tardive, plus de 14 ans après le TC.

De plus, le *Rochester Epidemiology Project* mené par la clinique Mayo aux USA a mis en évidence que non seulement le décours temporel associé à l'apparition du EPT était extrêmement long (jusqu'à plusieurs décennies) mais également que sa prévalence augmentait avec la sévérité du trauma et la présence d'un ou plusieurs facteurs de risques (Annegers et al., 1998). Parmi les facteurs de risques on retrouve l'âge du sujet, le types de lésions (fracture du crâne, hématome sous-dural…) et l'état de conscience du sujet lors du TC (perte de conscience et/ou APT >24h).
D'autres études se sont intéressées à ces différents facteurs de risque dans le développement de l'EPT et montrent une prévalence de la pathologie de 12 à 26% chez les patients classés sévères selon le GCS, de 5 à 24 % chez les patients classés modérés et

située entre 1 et 8% chez les TC légers, 1 à 2 ans après la blessure (Burke et al., 2021; Englander et al., 2003).

L'EPT est associée à un mauvais pronostic à long terme pour le patient (Mukherjee et al., 2020; Pease et al., 2024). En effet, les crises sont associées à une aggravation des phénomènes délétères déjà activés par le TC. Par exemple, l'état de mal est à l'origine d'une inflammation du parenchyme, qui potentialise les phénomènes inflammatoires décrits plus haut et donc exacerbe la réponse inflammatoire et la mort neuronale. Dans la même logique, les crises sont à l'origine d'une fragilisation de la BHE déjà soumise à un stress et cela augmente la porosité de la BHE ce qui amplifie les risques de passages de molécules inflammatoires depuis la circulation sanguine. Par ailleurs, on note également que certaines formes d'épilepsie sont dites pharmaco-résistantes et sont associées à des pronostics lourds tels qu'une neurodégénérescence progressive voire une démence.

L'EPT se développe via un phénomène neurobiologique : l'épileptogenèse. Ce processus chronique est alors responsable d'une activité électrique anormale et désorganisée du parenchyme qui déclenche les crises. Il correspond ainsi à l'ensemble des mécanismes moléculaires et cellulaires qui se mettent en place entre le déclencheur initial et l'apparition des crises récurrentes et spontanées (Mukherjee et al., 2020; Pitkänen et al., 2019, 2015). Par exemple, après le TC, les processus inflammatoires, l'apoptose, les hémorragies ou encore les LAD (Fordington and Manford, 2020) sont autant de facteurs perturbateurs de l'activité neuronale, qui subit alors des réarrangements du réseau neuronal conduisant à son activation spontanée et erratique. Pris dans leur ensemble, ces éléments mettent en évidence la nécessité de trouver des traitements efficaces face à l'épilepsie. Ainsi, les modèles d'EPT sont particulièrement intéressants puisqu'on connait le déclencheur initial et on peut donc suivre l'évolution des mécanismes dynamiques sous-jacent à l'apparition du trouble épileptique.

En clinique, l'étude de l'EPT s'est largement orientée vers l'acquisition de biomarqueurs spécifiques de la pathologie. Ainsi un monitoring par des enregistrements électroencéphalographiques (EEG) fait partie du protocole d'évaluation de première intention afin d'observer la présence d'évènements épileptiformes anormaux (Chen et al., 2023).

Chez l'animal, des études ont mis en évidence des marqueurs spécifiques de l'EPT évaluables par imagerie tels que l'analyse du volume hippocampique (notamment une perte de volume), une perturbation de la BHE ainsi que des changements métaboliques (Immonen et al., 2019; Pease et al., 2024).
Chez le rongeur, la majorité des études se concentrent sur l'épilepsie du lobe temporale (Morimoto et al., 2004), connue pour être particulièrement délétère et notamment à une structure en particulier l'hippocampe et spécifiquement à l'une de ses subdivision : le gyrus denté (GD) (Dudek and Sutula, 2007). De manière générale, 2 hypothèses sont largement mises en avant : d'une part la suractivation des réseaux excitateurs et

particulièrement la neurotransmission glutamatergique dans l'hippocampe créant ainsi une sur-activation du réseau (Mori and Wada, 1987) et d'autre part une perte du feedback inhibiteur au sein de ces réseaux (Kourdougli et al., 2017). La perte d'inhibition GABAergique est alors à l'origine à son tour d'une hyperexcitabilité des réseaux hippocampiques.
On notera ici, que l'altération des voies de signalisation GABAergiques après le TC est particulièrement importante et mets en jeu différents acteurs moléculaires et cellulaires qui m'ont intéressé durant ma thèse et qui seront développés dans le chapitre 3.

Enfin, nous avons vu au travers des deux parties précédentes que le TC est associé à des déficits moteurs importants, sources de handicapes divers et responsable d'un risque accru de développer des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson ou encore sont associés à l'apparition de troubles neurologiques sévères tels que l'EPT.
Néanmoins, bien que ces déficits soient essentiels à étudier, je me suis focalisée lors de ma thèse à l'étude de l'impact du TC sur l'apparition des troubles neuropsychiatriques et cognitifs.

Déficits mnésiques et cognitifs

1. Déficits cognitifs

Après un TC, l'une des contraintes majeure est l'apparition de troubles cognitifs persistants (M. D. Franzen, 2000; McAllister, 2011). Ces troubles sont à l'origine d'une véritable détresse émotionnelle chez les patients. En effet, ils peuvent être à l'origine de difficultés notables sur le plan social (troubles de l'adaptation sociale et de la capacité à vivre seul), professionnel (incapacité de travail) ou encore familial (Ben-Yishay and Diller, 1993; Cicerone et al., 2000).

Ces troubles cognitifs affectent notamment les fonctions exécutives (FE) (Tate, 1999), qui forment un ensemble de processus complexes dits de haut-niveau permettant à un individu d'adapter son comportement à son environnement par l'intégration de stimuli internes et externes (Traykov et al., 2007; Guarino et al., 2020; Corbo et al., 2024).
Le modèle de Diamond est le plus largement accepté dans la littérature et traite de 3 FE fondamentales (Diamond, 2013):

- Contrôle de l'inhibition qui correspond à la capacité à gérer l'attention, le comportement, les pensées et émotions.
- Flexibilité mentale qui correspond à la capacité d'un individu à adapter son comportement face à de nouvelles informations ou un environnement imprévu.
- Mémoire de travail correspondant à la capacité de rétention et d'utilisation de l'information immédiate.

Ces FE fondamentales font appel à des FE subsidiaires permettant leur application telles que la planification, la résolution de problème, le maintien des processus attentionnels ou encore le raisonnement abstrait ***(Fig 9)***.

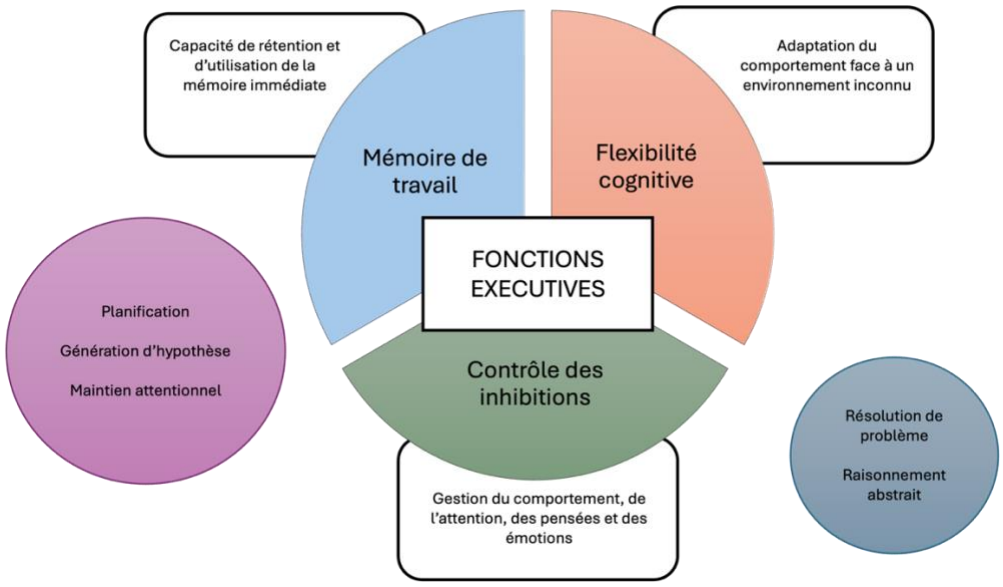


Figure 9 : Schéma des principales fonctions exécutives

Représentation schématique des fonctions exécutives (FE) principales selon le modèle de Diamond : mémoire de travail, flexibilité cognitive et contrôle des inhibitions. Ces FE font appel à d'autres FE subsidiaires : planification, génération d'hypothèses, maintien attentionnel, résolution de problème et raisonnement abstrait.

Or, dans le cas du TC, un certain nombre de ces processus peuvent être altérés et peuvent mener à un véritable changement de personnalité décrit par l'entourage du patient.

Troubles de l'impulsivité

Des troubles de l'impulsivité ont été décrit chez les patients victimes de TC. Cette notion renvoie alors à une altération de l'inhibition (Rochat et al., 2013). Les troubles de l'impulsivité sont associés à différents comportements anormaux tels qu'une augmentation de l'irritabilité voire de l'agressivité chez les patients mais également des atteintes de la prise de décision voire des comportements suicidaires.
L'ensemble de ces comportements représente alors un obstacle à la réhabilitation sociale non négligeable (Michael D. Franzen, 2000).

Plusieurs études se sont intéressées aux différents aspects de l'impulsivité et leur lien avec la capacité d'inhibition.
Whiteside et Lynam ont développé un modèle d'impulsivité basé selon le modèle des 5 facteurs de la personnalité développé par Costa et McCrae dans les années 90 (McCrae

and John, 1992), afin de mettre en avant les différentes dimensions de l'impulsivité (Whiteside and Lynam, 2001). Ainsi, ces auteurs ont mis en évidence 4 facettes majeures de l'impulsivité pour développer l'échelle d'impulsivité UPPS pour (*Urgency-Premeditation-Perseverance-Sensation Seeking*) :

- Empressement (ou urgency en anglais) qui correspond à la tendance d'un individu à exprimer de fortes réactions, particulièrement lors de situations à valences émotionnelles négatives.
- Préméditation : spécifiquement le manque de préméditation qui correspond ici à la capacité de l'individu à réfléchir aux conséquences d'une action avant sa mise en application.
- Persévérance : qui représente la capacité d'un individu à maintenir son attention sur une tâche difficile ou ennuyeuse ou en l'occurrence son incapacité.
- Recherche de sensation : représentant la recherche active d'activité procurant une excitation et l'ouverture vers l'extérieur à essayer de nouvelles activités.

L'UPPS a notamment été utilisée chez les patients TC et met en évidence chez ces patients une augmentation significative de l'empressement, du manque de préméditation et de persévérance associé à une diminution drastique de la recherche de sensation (Rochat et al., 2010). De la même manière, les auteurs ont mis en évidence dans une autre étude, une augmentation des achats compulsifs chez ces même patients (Rochat et al., 2011).

Ces études ont également confirmé les résultats d'autres études mettant en évidence des altérations de l'inhibition de la réponse automatique chez les patients TC (Dimoska-Di Marco et al., 2011). Cette réponse consiste en la capacité du sujet à inhiber une réponse automatique prédominante inappropriée (Li et al., 2021) généralement évaluée grâce aux tests de go/no-go ou encore le test de Stroop. Par ailleurs, chez les patients atteints de TC modéré on observe également un déficit de résistance à l'interférence proactive dans la mémoire de travail (Ries et al., 2021). L'interférence proactive se définit comme le fait que des apprentissages passés viennent perturber la capacité du sujet à mémoriser de nouvelles informations (Lucas, 2002; Neath and Surprenant, 2015; Wilkinson and Jahanshahi, 2015).

Enfin, on notera ici que ces comportements sont fortement associés à une région cérébrale spécifique : le lobe frontal (Levin and Kraus, 1994). En effet, 3 circuits pré-frontaux qui sous-tendent ces comportements en particulier sont largement vulnérables au TC (MCALLISTER, 2008). Parmi ceux-ci, on retrouve le cortex pré-frontal (CPF) dorsolatéral impliqué dans la mémoire de travail, la prise de décision, la résolution de problème ou encore la flexibilité mentale ; le cortex orbitofrontal lié à la correction des comportements en temps réel et enfin le cortex cingulaire antérieur impliqué dans les processus de récompense (Cummings, 1993).

Troubles attentionnels

Un autre schéma classique après le TC est le trouble de l'attention (Hart et al., 2006; Mathias and Wheaton, 2007). De la même manière que les troubles de l'impulsivité, les déficits attentionnels sont multi-facettaires.

L'une des composantes principales de l'attention (Whyte et al., 1996) réside dans la capacité du sujet à observer une « **attention orientée** », ce qui suggère la capacité à volontairement diriger son attention vers un stimulus dans l'environnement (Hills and Geldmacher, 1998).

Un second aspect de l'attention est la capacité à maintenir la concentration sur la durée (on parle d'***attention span*** en anglais) et renvoie ici également à la notion de quantité d'informations assimilables par le patient (Kapur, 2005).

L'**attention sélective** renvoie à la capacité du sujet à « trier » l'information afin de porter son attention sur les informations pertinentes et d'ignorer celles qui ne le sont pas (van Zomeren and Brouwer, 1987).

Les phénomènes d'**attention divisée** d'une part et **soutenue** d'autre part (Hart et al., 2006), réfèrent quant à elle en la capacité de l'individu à jongler entre plusieurs sources d'information et à conserver l'attention même en l'absence de stimulus.

Les processus de **contrôle attentionnel** se définissent comme la capacité du sujet à mettre en place des stratégies de tri de l'information dans un but d'optimisation des performances (Zomeren and Brouwer, 1994).

Chez les patients TC, il a été mis en évidence une diminution de la vitesse de traitement de l'information (Felmingham et al., 2004) ayant également des répercussions négatives sur les processus attentionnels. Ainsi, Matthias et Wheaton en 2007 ont réalisé un méta-analyse portant sur les troubles attentionnels après un TC sévère. Dans leur étude, ils ont analysé 41 études différentes portant sur 823 TC sévères et 828 contrôles. Leurs résultats mettent en exergue une diminution spécifique de l'*attention span*, du contrôle attentionnel et de l'attention sélective. Néanmoins pour cette dernière, la majorité des tests incluent la notion de vitesse (temps pour compléter une tâche ou nombre de bonnes réponses dans un temps donné) donc les résultats sont à modérer puisque la réduction de la vitesse de traitement de l'information étant réduite chez ces patients, cela peut affecter les résultats des tests (Mathias and Wheaton, 2007).

2. Déficits mnésiques

Outre les manifestations cognitives, les troubles de la mémoire ont largement été décrits après un TC. La mémoire est un phénomène complexe, un processus neuronal et cognitif dynamique en 3 phases : l'encodage, le stockage et le rappel (Tulving, 1985).

L'**encodage** correspond à la transformation d'un évènement, d'une expérience en une représentation neuronale discrète que l'on nomme engramme (Paterno et al., 2017). Le **stockage** fait référence au maintien de cet engramme sur le long terme. Le **rappel** renvoie à la capacité à faire appel à cet engramme de façon volontaire.

On distinguait autrefois 2 types de mémoire : la mémoire à long terme mais cette classification simpliste et presque désuète à fait place à une nouvelle classification basée sur « la dépendance temporelle des traces mémorielles » (Cowan, 2008). On distingue désormais :

- La mémoire de travail définit comme la capacité à retenir, traiter et manipuler l'information de façon transitoire (Diamond, 2013; Traykov et al., 2007)
- La mémoire sémantique et épisodique qui intègre également une « sous-unité » : la mémoire spatiale.

Les mémoires sémantique et épisodique sont moins dépendantes de cette notion de temporalité et reposent plus spécifiquement sur l'accumulation d'expériences associées au souvenir (Tulving and Markowitsch, 1998).
La mémoire épisodique réfère aux évènements ancrés dans le temps et l'espace spécifiquement vécus par le sujet (ex : mardi dernier je suis allée boire un verre entre amis) tandis que la mémoire sémantique fait référence à l'enregistrement d'informations et d'évènements et de leur contexte sans relation personnelle avec l'évènement en question nécessairement (ex : La Seconde Guerre Mondiale a eu lieu de 1939 à 1945) (Pause et al., 2013).

L'étude des conséquences du TC sur la mémoire est largement décrite dans la littérature. Dans les modèles animaux, ces études peuvent s'intéresser soit au type de mémoire (travail, sémantique etc) ou au processus d'intégration de l'information (encodage etc).

La mémoire de travail

La mémoire de travail peut être évaluée de différentes manières chez le rongeur. Les tests principaux utilisés sont la Piscine de Morris ou *Morris Water Maze* (MWM) qui consiste en un labyrinthe aquatique ou l'animal doit retrouver une plateforme (pour échapper à l'eau) plus ou moins visible à l'aide de différents indices visuels (Olton and Papas, 1979; Vorhees and Williams, 2006; Othman et al., 2022) ; le labyrinthe en T ou radiaire.

Le test se décompose en 3 étapes. Lors de la première phase, l'animal doit apprendre la tâche à accomplir, c'est l'échantillonnage puis une seconde phase de délai est instaurée où l'animal est sorti de l'arène pour une durée allant de plusieurs minutes à une heure selon les tests (pour la mémoire de travail qui est une mémoire transitoire la période de délai est restreinte, de l'ordre de quelques minutes). Enfin, lors de la 3eme phase, l'animal est replacé dans l'arène et va devoir accomplir la tâche précédemment apprise (par exemple retrouver la plateforme lors du MWM), c'est la phase de choix.

Différentes études ont mis en évidence des perturbations de cette mémoire de travail chez les animaux souffrants de TC peu importe leur niveau de sévérité. Dans les modèles d'impact cortical contrôlé (CCI), plusieurs études ont montré que ces perturbations étaient durable et pouvaient perdurer jusqu'à 16 semaines après l'évènement précipitant (Hoskison et al., 2009a).
Ces résultats sont cohérents avec ceux observés chez l'humain. Par exemple, une étude menée par McDowell met en avant un déficit de la mémoire de travail chez des patients atteints de TC sévère. Dans cette étude, ils utilisent le paradigme de double tâche : la première étant de la tâche de réaction « *Simple reaction time » où le sujet doit* presser un bouton à chaque fois qu'apparait un point sur l'écran et la seconde une tâche d'empan numérique de difficulté progressive au fur et à mesure de essais. Ainsi lors du premier essai, seule la tâche 1 est réalisée. Lors du deuxième essai, les tâche 1 et 2 sont réalisées simultanément. Ici la tâche 2 est relativement simple : compter jusqu'à dix de façon répétée jusqu'à complétion de la tâche 1. Enfin, lors du troisième essai le sujet réalise de nouveaux les deux tâches simultanément mais la tâche 2 se complexifie puisqu'il s'agit cette fois de compter de 3 en 3 ou de 5 en 5 par exemple (McDowell et al., 1997).

Chez le rongeur de nouveau, dans un modèle de percussion par fluide (FPI) des études ont mis en évidence un déficit de la mémoire de travail chez les animaux traumatisés et que ce déficit est évolutif. Ainsi, à 7 jours post-trauma, les animaux performent significativement moins bien que leurs homologues SHAM dans une tâche de labyrinthe radiaire (Lyeth et al., 1990) ou de labyrinthe en T (Sweet et al., 2014) et ce, malgré un délai nul. Néanmoins, après 16 jours de récupération, les animaux performaient mieux pour un délai égal à 0 mais présentaient toujours des déficits lorsque le délai était de 30s (Paterno et al., 2017).

La mémoire épisodique

La mémoire épisodique est relativement complexe à étudier dans les modèles animaux. Néanmoins, quelques études s'y sont intéressées chez le rongeur. Elles ont notamment étudié la composante temporelle de ce type mnésique.

Par exemple, Gurkoff et collaborateurs ont utilisé un paradigme de reconnaissance des odeurs chez des animaux traumatisés. Ici, les animaux sont d'abord soumis à une séquence d'odeurs (l'échantillonnage = phase 1) puis après un délai d'une heure sont présentés avec 2 séquences : la séquence initiale et une nouvelle (choix = phase 3) où les auteurs testent la capacité de l'animal à distinguer les 2 séquences. Ainsi, les animaux non traumatisés vont préférer se tourner vers la séquence initiale qui met en jeu l'effet de primauté de l'information tandis que les animaux traumatisés ne présentent pas de préférence (ne reconnaissent pas la séquence initiale) (Gurkoff et al., 2013).

La mémoire spatiale

La mémoire spatiale enregistre les informations relatives à l'environnement du sujet et sa navigation de cet espace. Ainsi, ce type de mémorisation est impliqué dans les processus de mémoire de travail et épisodique.
Ce type de mémoire est évaluable par plusieurs tests, tels que le MWM présenté plus haut ainsi que le test de Barnes (Pitts, 2018) ou encore le labyrinthe radiaire (Olton, 1987; Kohler et al., 2022). Pour le test de Barnes ***(Fig 10)***, l'animal est placé sur une arène circulaire présentant 19 « fausses échappatoires » et une trappe. L'objectif pour l'animal est d'apprendre le trajet le plus court entre son point de départ (le centre de l'arène) et la trappe grâce aux indices visuels présents. Pour le labyrinthe radiaire l'idée est la même à la différence que l'arène se présente sous la forme d'un labyrinthe à 8 bras et que l'animal doit donc cette fois se diriger dans le bras cible.

Plusieurs études se sont intéressées à la mémoire et à la navigation spatiale. Plus précisément, deux types spécifiques de mémoire ont été évaluées à savoir la mémoire antérograde qui correspond à la capacité à former de nouveau souvenirs et donc sur le plan neurobiologique à former des nouveaux engrammes (qui renvoie donc aux processus d'encodage et de stockage) et la mémoire rétrograde qui correspond à la faculté de récupération d'un souvenir déjà en mémoire (faisant écho ici à la notion de rappel).

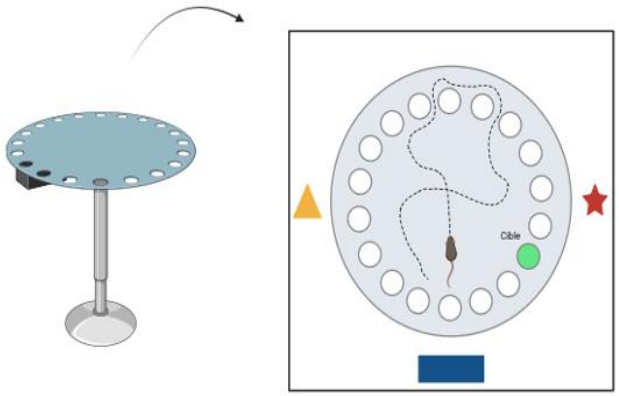


Figure 10 : Illustration du test de Barnes

Le labyrinthe de Barnes est un labyrinthe surélevé composé de 19 fausses échappatoires (représentées ici en blanc et d'une trappe (en noire). A l'extérieur du labyrinthe se trouvent des indices visuels permettant à l'animal de se repérer dans l'espace. Sur ce schéma ces indices visuels sont indiqués par les formes de couleur différentes. L'objectif de l'animal est d'apprendre la localisation de la trappe et d'y parvenir par le chemin optimal. *Créé avec https://BioRender.com*

La mémoire **antérograde** est évaluée chez les animaux TC grâce au test de Barnes ou le MWM (on notera que ce dernier, bien qu'extrêmement populaire tend aujourd'hui à être délaissé dans l'optique d'amélioration de la condition animale en expérimentation). Afin d'évaluer spécifiquement la mémoire antérograde, les animaux sont soumis à un entraînement de plusieurs jours dans l'arène après le TC puis évalués. Ainsi, dans un modèle de CCI, on observe une diminution significative des performances d'apprentissage spatial (Hamm et al., 1992; Darwish et al., 2012; Fox et al., 1998b). Par ailleurs, ces mêmes études mettent en avant le caractère prolongé de ces déficits mnésiques puisque dans l'étude de Fox et collègues, cette perturbation de la capacité d'apprentissage était présente lors de sa première évaluation à 10 jours post-trauma et étaient maintenu à 30 jours post-trauma.

Plus spécifiquement, le temps de latence primaire, c'est-à-dire, la durée que met l'animal à atteindre la trappe était largement augmentée chez ces animaux. De plus, les stratégies mises en place par les animaux pour retrouver la trappe sont largement désorganisées chez les animaux TC comparativement à leurs homologues SHAM. En effet, on parle de stratégie pour désigner le comportement adopté par l'animal pour retrouver la trappe. Cette stratégie peut alors être directe lorsque l'animal va de son point de départ vers la cible selon une ligne droite optimale (temps et distance parcourus minimes), séquentielle, où l'animal inspecte toutes les cibles possible dans un enchainement ordonné « logique » ou enfin complètement désorganisé où l'animal inspecte différentes cibles sans ordre apparent et de façon anarchique (généralement signe de déficit d'apprentissage) (Gawel et al., 2019) ***(Fig 11)***.

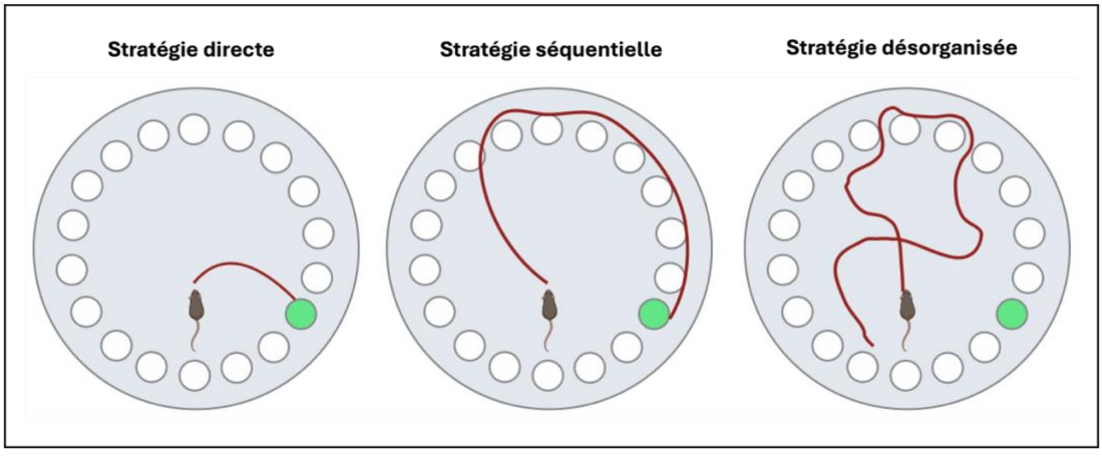


Figure 11 : Les différentes stratégie de recherche de la cible dans le labyrinthe de Barnes

Lors d'un test de Barnes (ou de piscine de Morris), l'animal doit apprendre la localisation d'une trappe (Barnes) ou d'un plateau (Morris). L'objectif pour l'animal est d'atteindre cette échappatoire le plus rapidement possible. En fonction de la « qualité » de la mémorisation de l'animal, différentes stratégies sont possibles : une stratégie directe (à gauche) où l'animal trouve l'échappatoire selon le trajet le plus court et direct, une stratégie séquentielle où l'animal recherche la trappe de façon ordonnée et sérielle et enfin une stratégie désorganisée (à droite) où l'animal se déplace de façon erratique dans le labyrinthe. *Créé avec https://BioRender.com*

De la même manière, une étude utilisant le modèle FPI dans le paradigme de MWM a mis en évidence que ces déficits étaient également corrélés à la sévérité de la lésion. En effet, ces animaux étaient moins performants pendant la période d'entrainement mais lors du jour de test, seuls les TC sévères étaient moins performants. Ces données mettent alors en évidence une effet positif de l'entrainement cognitif sur la récupération post-traumatique (Hylin et al., 2013).

La mémoire **rétrograde** est quant à elle examinée par l'apprentissage d'une tâche donnée avant de procéder à une lésion. Dans le modèle de FPI, les animaux présentaient un défaut de rappel de l'information déjà apprise jusqu'à 14 jours après le traumatisme (Whiting and Hamm, 2008; Whiting et al., 2006). Néanmoins, il semblerait qu'un entrainement de rappel de la tâche augmenterait la performance chez ces animaux ce qui suggère que l'information n'est pas perdue mais que son processus de rappel est perturbé.

Or, l'enregistrement d'un souvenir fait appel à la notion de consolidation. Le processus de consolidation se définit comme le processus au cours duquel le souvenir est transférer du lieu où il est généré - l'hippocampe – vers son lieu de stockage à long terme – le CPF (Tulving and Markowitsch, 1998). On parle ici de mémoire de référence.
En effet, les 2 structures majeures impliquées dans les processus mnésiques et d'apprentissage son l'hippocampe et le CPF ; deux régions particulièrement sensibles au TC (Insel and Takehara-Nishiuchi, 2013; Josselyn et al., 2015; Tonegawa et al., 2015).

Troubles neuropsychiatriques : cas de l'anxiété et dépression post-traumatique

Les troubles neurocomportementaux sont courants après un TC. Aussi, l'évaluation clinique de ces troubles est essentielle à la réhabilitation du patient. Certains peuvent être extrêmement invalidant et imputer la qualité de vie du sujet. En effet, le TC mène à l'apparition possible d'une variété de troubles neuropsychiatriques allant du simple déficit cognitif jusqu'au véritable handicap intellectuel et émotionnel (Rao and Lyketsos, 2000).

Ces troubles neuropsychiatriques peuvent donc prendre plusieurs formes, les plus communes étant :

- Les troubles de l'humeur (ex : dépression)
- Les troubles anxieux
- Les psychoses
- Les troubles du comportement

Au cours de ma thèse je me suis principalement intéressée aux troubles cognitifs liés à l'anxiété et la dépression. Aussi pour faciliter la lecture je me limiterai à la présentation de ces derniers dans ce manuscrit.

1. Anxiété et stress post-traumatique

Les troubles liés à l'anxiété sont courants après un TC. Leur fréquence varie de 11 à 70% selon les études et le modèle utilisé (Klonoff, 1971; Lewis, 1942). L'appellation de troubles liés à l'anxiété intègre différentes manifestations cliniques. Parmi celles-ci, on compte :

- L'**anxiété généralisée**, définie par le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM V) comme une « anxiété et inquiétude excessive (appréhension) et incontrôlable qui surviennent plus souvent que d'autres au cours des six derniers mois, à propos de plusieurs événements ou activités (comme le travail ou les résultats scolaires). Elle est associée à l'apparition de 3 ou plus des symptômes suivants : agitation et angoisse, fatigue importante, difficulté de concentration, irritabilité, tensions musculaires et troubles du sommeil (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2016).
- Les **troubles paniques et phobiques** où le sujet souffre de crises d'angoisses aiguës qui se réitèrent pendant plus d'un mois avec la crainte perpétuelle dans vivre à nouveau (Smederevac et al., 2024).
- Les **troubles obsessionnels compulsifs** définis par des pensées incontrôlables et récurrentes (obsessions), des comportements répétitifs et excessifs (compulsions), ou les deux. Les symptômes du trouble obsessionnel-compulsif peuvent commencer à n'importe quel moment, mais apparaissent généralement entre la fin de l'enfance et le début de la vie adulte.
- Le **stress post traumatique** (SPT) (Dieter and Engel, 2019) trouble invalidant qui apparait à la suite d'un trauma et caractérisé par 3 symptômes majeurs : la reviviscence c'est-à-dire le fait de revivre le trauma, l'évitement ou fait de vouloir éviter toute situation rappelant le trauma (mène à l'isolement) et l'hyperstimulation (troubles du sommeil et de la concentration, nervosité et hypervigilance).

Après le TC, le risque de développer un trouble lié à l'anxiété est accru, comme ont pu le mettre en évidence Bryant et ses collaborateurs (Bryant et al., 2010). En effet, dans son étude, Bryant montre une augmentation de la prévalence des troubles psychiatriques chez les individus ayant été hospitalisés suite à un TC modéré. Plus spécifiquement, il observe que 31% des patients présentaient l'un de ces troubles 2 ans après le traumatisme et 22% d'entre eux n'avait jamais présenté ce genre de symptôme avant l'accident.

L'étude du lien entre SPT et TC est particulièrement pertinente pour l'amélioration de la qualité de vie des vétérans (Stein and McAllister, 2009; Vasterling et al., 2009). En effet,

une étude de Hoge et collègues en 1996 a montré une augmentation du nombre de vétérans présentant les caractéristiques du SPT chez les sujets ayant subi un TC avec perte de conscience comparés à leurs collègues n'ayant pas subi de TC après leur retour d'Irak (Hoge et al., 2008). Par ailleurs, on notera que dans son étude, Hoge a évalué les participants plusieurs mois après leur retour afin d'observer les symptômes persistants chez ces patients (McAllister, 2011).

Chez l'animal, les comportements liés à l'anxiété peuvent être évalués grâce à différents tests. Spécifiquement, les tests majoritairement utilisés sont les tests de champ ouvert ou *Open Fiel* (OF) et le test du labyrinthe surélevé ou *Elevated Plus Maze* (EPM) (Golub and Reddy, 2022).

Lors du test d**'OF**, les animaux sont placés dans une arène carrée où ils sont laissés libres de parcourir leur environnement pendant un temps donné. Ainsi différents paramètres sont évalués tels que le temps passé au centre ou sur les bords de l'arène, la distance parcourue ainsi que la vitesse de locomotion. Ce test fait appel à deux notions essentielles chez les rongeurs : l'instinct de protection et l'instinct d'exploration. Placés dans un nouvel environnement les animaux anxieux vont avoir tendance à se protéger sur les bords de l'arène qui sont moins exposés à la lumière (c'est un ici un instinct de conservation pour être moins exposé à la prédation). Dans le cas d'un comportement non défensif en situation potentiellement dangereuse et stressante, les animaux pourront aussi passer plus de temps au centre, ils vont alors parcourir et découvrir leur environnement.

L'**EPM** consiste en un labyrinthe surélevé à 4 bras formant un plus. Deux de ces bras sont dits fermés, c'est-à-dire qu'ils présentent des murs tandis que les deux bras restants sont dits ouverts donc sans murs. Dans ce test, on fait appel aux mêmes instincts que dans l'OF. Ainsi, plus les animaux sont anxieux plus ils auront tendance à préférer rester à l'abris dans les bras fermés (à l'abris de la lumière et des prédateurs potentiels). On parle ici de thigmotactisme (Simon et al., 1994). A l'inverse, les animaux moins anxieux présenteront un instinct exploratoire plus élevé et passeront donc plus de temps dans les bras ouverts (Kraeuter et al., 2019) ***(Fig 12)***.

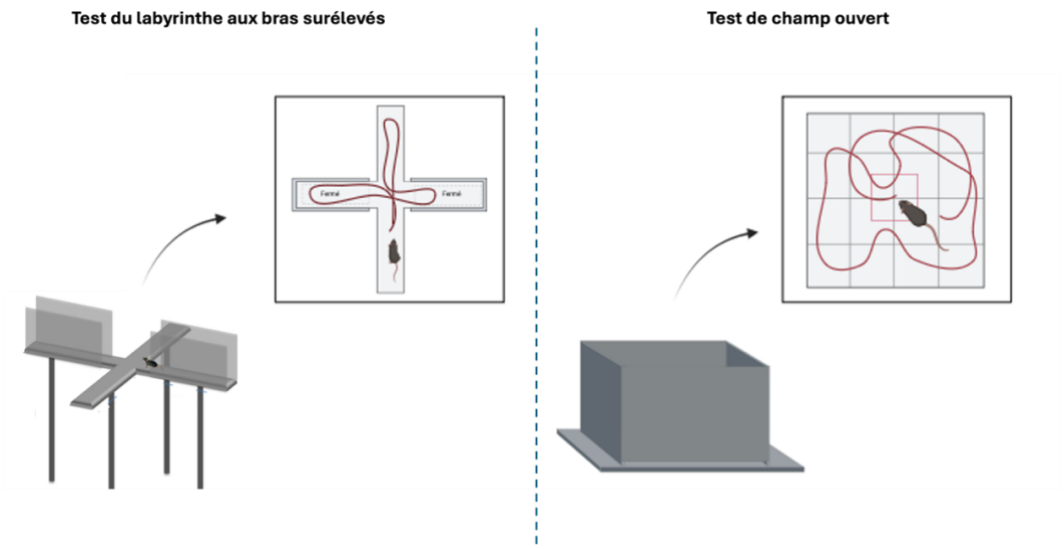


Figure 12 : Schéma des deux tests d'anxiété

Le test de labyrinthe aux bras surélevé (EPM) et le test de champs ouvert (OFT) sont deux tests d'évaluation de l'anxiété chez les rongeurs. L'EPM est un labyrinthe en croix surélevé présentant 2 bras ouverts dans lesquels l'animal peut se cacher et 2 bras ouverts. L'OFT se présente sous la forme d'une arène carrée. On évalue ici différents paramètres : la trajectoire des animaux (en rouge) et spécifiquement leur instinct d'exploration et de protection. Traditionnellement on associe un temps passé majoritairement dans les bras fermés de l'EPM ou sur les bords de l'OFT à un état anxieux chez l'animal. *Créé avec https://BioRender.com*

Contrairement à d'autres tests comme le conditionnement par la peur ou les tests avec récompense, ces tests reposent sur l'étude du conflit naturel entre ces deux instincts de protection et d'exploration. Par ailleurs l'étude du thigmotactisme est un modèle validé dans plusieurs études pour l'évaluation des comportements liés à l'anxiété chez les animaux (Seibenhener and Wooten, 2015).
C'est pour cette raison que j'ai principalement utilisé ces paradigmes pour évaluer les comportements relatifs à l'anxiété dans mon modèle de traumatisme crânien au cours de ma thèse.

Ces tests sont relativement complexes à interpréter. En effet, on a vu que les animaux anxieux auraient tendance à se protéger dans les bras fermés de l'EPM ou sur les bords de l'OF. Néanmoins plusieurs études mettent en avant le fait que dans un environnement stressant les animaux présentant des troubles du comportement comme ceux observés après le TC pourraient passer plus de temps dans les bras ouverts de l'EPM et le centre de l'arène en OF (Goubert, 2017; Walf and Frye, 2007; Goubert et al., 2019). Ce type de comportement suggère une levée des mécanismes de défense de l'animal dans un milieu non-familier souvent décrits dans la littérature comme étant de type suicidaire (Stemper et al., 2015).

Chez les animaux traumatisés, différentes études mettent en évidence une augmentation des comportements liés à l'anxiété Ainsi, dans leur étude, Golub et collaborateurs ont utilisé un modèle murin de CCI (sévère et modéré) chez qui ils observent une

augmentation du temps passé dans les bras ouverts de l'EPM et dans le centre de l'OF. Dans l'ensemble leurs résultats suggèrent une altération des comportement exploratoires chez les animaux traumatisés (Golub and Reddy, 2022).

2. Dépression

La dépression est un état mental pathologique caractérisé principalement par deux types de classification: le DSM V publié par l'Association Américaine de Psychiatrie ou la CIM 10 (Classification Internationale des Maladies) publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).
Elle se définit par le ressenti d'au moins cinq des symptômes ci-après listés sur une période de deux semaines : une tristesse quasi permanente, une perte d'intérêt et du plaisir, des pensées suicidaires, une perte d'appétit, des troubles du sommeil, des difficultés attentionnelles, de concentration et de mémorisation ainsi qu'une fatigue récurrente. Dans la majorité des cas, les patients présentent une comorbidité entre leur épisode dépressif, les troubles anxieux et le stress.

Chez les patients ayant souffert de TC la prévalence des troubles de l'humeur et notamment la dépression augmente drastiquement. Selon les études cette dernière est située entre 40 et 77% alors qu'elle n'est que de 12% dans la population générale (Goubert, 2017; Hibbard et al., 1998; Seel et al., 2003). Les troubles de l'humeur sont particulièrement insidieux et leur temporalité difficile à prédire. Ils peuvent subvenir jusqu'à plusieurs années après le TC et persister pendant plusieurs années car ce sont des troubles chroniques.

Chez l'animal, les états dits « dépressifs » peuvent être évalués grâce à différents tests comme l'OF et l'EPM cités précédemment mais également le test de préférence au sucrose et le splash test ou encore le test de suspension par la queue.

Le test de **préférence au sucrose** permet de mesure l'anhédonie chez les animaux traumatisés. Les animaux sont laissés dans leur cage de stabulation en présence de deux biberons d'eau. L'un de ces biberons est supplémenté en sucrose (jusqu'à 10%). Ici, ce test renvoie aux notions d'apathie et d'anhédonie observée chez les patients dépressifs, incapables d'éprouver du plaisir et de la motivation pour une tâche à valence normalement positive. Ainsi, les animaux présentant un syndrome dépressif ne montreront pas de préférence pour l'eau sucrée tandis que les contrôle préfèrent cette dernière qui active les voies de la récompense.

Le **splash test** quant à lui, consiste à pulvériser une solution de sucrose à 10% sur l'animal et à mesurer son activité de toilettage du pelage. Le toilettage chez le rongeur fait appel à des séquences stéréotypées mesurables. Ainsi il est possible d'évaluer le temps de complétion d'une séquence, le nombre de séquence et la « rigueur » du toilettage. Ce test fait écho à la notion de « laisser aller », observé également chez l'homme en syndrome

dépressif. Chez les animaux ayant subi un TC, on observe une augmentation de la latence de la première séquence de toilettage comparé aux SHAM (Goubert et al., 2019)

Le test de **suspension par la queue** se présente de la façon suivante. L'animal est suspendu par la queue et le temps d'immobilité est mesuré. Ici, le temps d'immobilité traduit un abandon de l'animal à lutter pour se redresser et s'échapper de la situation qui lui est imposée (Steru et al., 1985).

3. Neurobiologie des troubles neuropsychiatriques post-traumatiques

Sur le plan neurobiologique, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur présentent des caractéristiques communes. Ainsi, une structure en particulier est impactée dans ces troubles neuropsychiatriques : l'hippocampe. De nombreuses études ont mis en évidence chez les patients souffrants de ces pathologies une altération des voies de régulation du stress associée à une atrophie de l'hippocampe (McGrath et al., 2022). Par ailleurs, la durée de ces syndromes est également corrélée à la sévérité de l'atteinte hippocampique (Anand and Dhikav, 2012).

Plusieurs hypothèses existent quant à la physiopathologie sous-jacente à ces syndromes. De multiples régions neuroanatomiques sont altérées chez les individus déprimés, plus particulièrement le CPF, l'amygdale et l'hippocampe. La dépression peut avoir une origine neuroendocrinienne ou monoaminergique, être liée à des changements dans la neurogenèse hippocampique ou à une perturbation de la neurotransmission GABAergique.

Le système monoaminergique

Les neurotransmetteurs monoaminergiques sont une classe de neurotransmetteurs composée de dopamine (DA), de noradrénaline (NE) et de sérotonine (5-hydroxytryptamine : 5-HT). Ces neurotransmetteurs jouent un rôle dans la régulation de divers processus cognitifs, tels que les émotions, l'éveil et la mémoire.
L'altération de de la neurotransmission monoaminergique a largement été décrite dans l'étude de la physiopathologie de la dépression. Des recherches ont mis en évidence une diminution des niveaux extracellulaires de 5-HT et de dopamine ainsi qu'une augmentation de la monoamine oxydase de type A, enzyme responsable de leur dégradation (Meyer et al., 2006).

La 5-HT, libérée par les neurones sérotoninergiques situés dans les noyaux du raphé du tronc cérébral, agit sur divers récepteurs répartis dans le cerveau. Parmi ceux-ci, les récepteurs 5-HT1A et 5-HT1B sont particulièrement étudiés pour leur rôle dans la dépression (Carr and Lucki, 2011). Le premier est localisé principalement au niveau des dendrites et soma des cellules pyramidales, tandis que le second se trouve aux terminaisons axonales (Ghavami et al., 1999).

Lors d'épisodes dépressifs, l'expression de ces récepteurs est altérée. Une surexpression du récepteur 5-HT1A a été observée dans le raphé dorsal chez les personnes ayant mis fin à leurs jours et atteintes de dépression majeure (Stockmeier et al., 1998), tandis que son expression post-synaptique est réduite dans des zones corticales comme le cortex préfrontal, l'hippocampe et l'amygdale. De plus, une diminution des récepteurs 5-HT1B a également été constatée chez les patients dépressifs.

Sur le plan pharmacologique, les classes majoritaires d'antidépresseurs ciblent le système monoaminergique (Gauthier et al., 2018). Parmi eux, on retrouve, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) qui permettent l'amélioration des symptômes dépressifs (Dean and Keshavan, 2017) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).
Cependant, les traitements antidépresseurs n'étaient que partiellement efficaces dans le traitement des troubles dépressifs puisqu'environ un tiers des patients ne répondent pas au traitement, y compris après plusieurs lignes d'antidépresseurs.

Altération de la neurogenèse

Un autre facteur connu dans la neurobiologie de la dépression est l'altération de la neurogenèse hippocampique (Dean and Keshavan, 2017; McGrath et al., 2022), avec notamment une réduction du volume hippocampique chez les individus souffrant de dépression.

L'hippocampe est une structure particulièrement plastique, ayant la capacité de se réorganiser et de générer de nouveaux neurones. Cette plasticité requiert l'action de facteurs trophiques tels que le facteur neurotrophique dérivé du cerveau, le BDNF. Le BDNF est une neurotrophine qui favorise la survie des neurones existants et encourage la croissance et la différenciation de nouveaux neurones et synapses (Acheson et al., 1995). Or, il s'avère que les taux sériques du BDNF sont réduits chez les patients atteints de dépression sévère (Monteleone et al., 2008).
Chez l'animal, l'expression d'un *knock out* spécifique du BDNF dans le Gyrus Denté de l'hippocampe est responsable de l'apparition de symptômes dépressifs (Taliaz et al., 2010)A l'inverse, l'action des antidépresseurs est associée à une augmentation de la neurogenèse hippocampique (Santarelli et al., 2003).

L'hypothèse GABAergique

Un dysfonctionnement de la neurotransmission GABAergique pourrait jouer un rôle dans l'apparition des troubles dépressifs. En effet, des recherches menées auprès de patients souffrant de dépression ont révélé une diminution des concentrations de GABA dans le parenchyme cérébral (Sanacora et al., 2004) ainsi que dans le plasma (Petty and Sherman, 1984) et le liquide céphalo-rachidien (Luscher et al., 2011).

Ceci pourrait être en lien avec la perte sélective d'interneurones GABAergiques observée dans le cortex de patients dépressifs (Rajkowska et al., 2007).
Par ailleurs, une modification de la composition des sous-unités des récepteurs GABAergiques $GABA_A$ et $GABA_B$, a été mise en évidence avec notamment une réduction du nombre de récepteurs $GABA_A$ chez des individus dépressifs (Malizia et al., 1998).

Les études chez les rongeurs sont cohérentes avec ces observations. En effet, une étude de Monbereau a montré la manifestation de comportements dépressifs chez des souris déficientes pour sous-unités des récepteurs $GABA_A$ et $GABA_B$ (Mombereau et al., 2005)
Enfin, l'administration d'agonistes des récepteurs $GABA_A$ a montré une amélioration du phénotype chez les animaux et donc des effets antidépresseurs (Boldrini et al., 2013) et les antagonistes des récepteurs $GABA_B$ semblent, quant à eux, moduler les comportements anxieux et dépressifs.

4. Les différences hommes-femmes

Nous avons vu jusqu'ici que le TC est à l'origine de divers troubles cognitifs et neuropsychiatriques à long terme. Par ailleurs, nous avons vu également que les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents consécutifs aux TC présentaient une variabilité entre les sexes. Dans la population générale, les troubles dépressifs affectent jusqu'à 20% de la population et sont caractérisés par un dimorphisme sexuel important. En effet, Les femmes présentent deux à trois fois plus de risque de développer ce type de trouble au cours de leur vie (Deonaraine et al., 2020).

Aussi, une question se pose alors : est ce que les hommes et les femmes présentent la même susceptibilité face à ces troubles cognitifs ? Selon toute vraisemblance, la réponse semble ici négative. En effet, les différences entre les sexes dans le rétablissement après un TC est devenu un sujet d'intérêt en clinique (Covassin et al., 2018; Gupte et al., 2019). En outre, 60 % des études sur le rétablissement après un TC modéré indiquent que les femmes présentent une résolution plus lente des symptômes post-contusif (SPC), des symptômes émotionnels plus graves et de manière global un rétablissement plus faible que les hommes. De plus, dans le milieu sportif, les directives de prises en charge des TC considèrent le sexe féminin comme un facteur de risque aggravant de l'apparition de SPC persistants et limitant les chances de retour (McCrory et al., 2017).

Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence, non seulement une élévation du risque de développer un trouble neuropsychiatrique après un TC (Albrecht et al., 2015) comparé à la population générale mais également des variations distinctes du profil de ces troubles en fonction du sexe (Lavoie et al., 2017; Sharbafshaaer et al., 2020).

L'avancée des études comparatives sur les conséquences à long terme du TC en fonction du sexe semble ainsi mettre en évidence une réaction différentielle du système nerveux mâle et femelle après un TC (Sharbafshaaer et al., 2020). Dans son étude, l'équipe de

Sharbafshaaer a étudié l'impact du TC sur la santé mentale de 80 patients iraniens. Leurs résultats suggèrent que les hommes sont plus à risque de développer des troubles dépresifs tandis que les femmes étaient quant à elles sujettes à l'apparition de troubles anxieux et de SPT. En revanche, les auteurs mettaient également en avant le sous diagnostique des troubles dépressifs chez l'homme, qui semblent se tourner vers des méthodes de gestion de ces troubles contre-productives comme la consommation excessive d'alcool ou autres substances.

A l'inverse, l'étude de Levin et collègues en 2021 montre une vulénrabilité plus élevée de présenter des troubles cognitifs après un TC chez les femmes comparativement à leurs homologues masculins (Levin et al., 2021). Ainsi, dans cette étude menée sur 2000 patients souffrants de TC modéré, menée entre 2014 et 2018 il apparait des déficits plus importants chez les femmes comparé aux hommes tandis qu'un tel impact du sexe n'était pas retrouvé lors de la comparaison de patients souffrants d'un traumatisme orthopédique (ces patients servant de contrôles pour s'assurer que les différences observées entre hommes et femmes est bien spécifique au TC).
Ces données ont été mesurés à l'aide des outils suivants (Levin et al., 2021):

- Le questionnaire sur les symptômes de la commotion cérébrale de Rivermead, une échelle d'autodéclaration à 16 éléments qui évalue la gravité des symptômes post-traumatiques au cours des 7 derniers jours suivant le TC
- La liste de contrôle du trouble de stress post-traumatique définie dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM V), un test de 20 éléments qui mesure la gravité des symptômes du trouble de stress post-traumatique,
- Le questionnaire de santé du patient (une échelle de 9 éléments qui mesure la dépression en fonction de la fréquence des symptômes au cours des deux dernières semaines)
- Le Brief Symptom Inventory, une échelle de 18 éléments visant à mesurer la détresse psychologique du patient.

Cette étude a également mis en exergue le fait que ces troubles étaient influencés par le sexe du sujet mais également par l'âge puisque ces phénomènes étaient aggravés chez les femmes âgées entre 35 et 49 comparées aux femmes plus jeunes et plus âgées. Aussi, les auteurs mettent en avant l'importance de considérer ces éléments dans la prise en charge des patients TC et la nécessité de mettre en place des protocoles de réhabilitation adaptés au sexe et à l'âge du patient. Des conclusions qui concordent avec d'autres études telles que celle de Deonaraine (Deonaraine et al., 2020)qui montre des réponses différentielles à un même protocole thérapeutique dans un modèle murin de dépression induit par un stress chronique. Dans cette étude, les auteurs mettent en évidence qu'un traitement combiné par acide dihydrocaféique et malvidin-glucoside permettait une réduction de l'expression des facteurs pro-inflammatoires périphériques et une augmentation de la résilience chez les mâles. En revanche, bien qu'une augmentation de la résilience ait été observée chez la femelle, elles présentaient néanmoins un profil inflammatoire plus

important et une absence de réduction de facteurs inflammatoires comme l'IL-6 en comparaison des mâles. Ces résultats renforcent donc un peu plus l'intérêt d'étudier le sexe dans le rétablissement et dans le but d'optimiser la prise en charge des femmes.

Enfin, pris dans leur ensemble, ces informations mettent en évidence l'étendue des dommages imputables au TC. Ainsi, il est essentiel d'en comprendre les mécanismes sous-jacents afin d'offrir la meilleure stratégie thérapeutique aux patients souffrant de ces troubles. Or, de façon intéressante, sur le plan neurobiologique, une structure en particulier semble se démarquer par son implication dans plusieurs de ces troubles en faisant une cible d'intérêt dans mon étude : l'hippocampe

Chapitre 2 : le résumé

Les conséquences fonctionnelles liées au TC sont la résultante d'une **cascade physiopathologique** qui se met en place suite aux lésion primaires et secondaires.
Les évènements cellulaires et moléculaires principaux incluent :

- L'**excitotoxicité** associée à une augmentation du Glutamate dans le compartiment extra-cellulaire (fuite spontanée à cause de la destruction du tissu, atteinte de la BHE et perte de Glut-1) à l'origine d'une suractivation des récepteurs NMDA et donc d'une entrée massive de Ca^{2+} dans les cellules formant un cercle vicieux d'activation.
- Le **stress oxydatif** associée à la libération de ROS et de NOS dans le tissu et une saturation des mitochondries qui ne peuvent plus libérer d'anti-oxydants pour compenser les ROS et les NOS.
- La **neuro-inflammation** qui implique une **réponse locale** immédiate (microgliale et astrocytaire) et une **réponse périphérique** plus lente (macrophage et neutrophiles) qui peuvent devenir chronique après un TC.
- La **mort cellulaire** induite par les phénomènes précédents et qui reposes sur deux processus : la **nécrose** et l'**apoptose.**

Il existe **un dimorphisme sexuel** dans la neurobiologie et les cascades physiopathologiques observés après un TC. En effet, hommes et femmes ne sont pas égaux face au TC et il a été mis en évidence :

- Un rôle neuroprotecteur des hormones stéroïdiennes femelles après un traumatisme, grâce aux propriétés antioxydantes des œstrogènes par exemple
- La mise en place de cascade de réaction spécifiques en fonction du sexe (ex : voie pro-apoptotique indépendante des caspases, majoritaire chez le mâle tandis que c'est la voie dépendante des caspases qui est plus représentée chez la femelle).
- Une augmentation de la perméabilité de la BHE chez le mâle et pas la femelle après une lésion.

Des résultats qui restent à pondérer puisque d'autres études n'ont pas observé de différences significatives entre les deux sexes. Des données qui mettent en avant la **nécessité** d'étudier les deux sexes **de façon systématique.**

Ces cascades physiopathologiques participent à l'apparition de différentes **pathologies post-traumatiques** à long terme telles que :

- Des troubles **moteurs**
- Des troubles **neurologiques** (épilepsie post traumatique)
- Des troubles **cognitifs** notamment des déficits mnésiques (mémoire de travail, épisodique et de navigation spatiale) et des déficits des fonctions exécutives (troubles de l'impulsivité, déficits attentionnels).
- Des troubles **neuropsychiatriques (**dépression, troubles anxieux et stress post-traumatique).

Chez le rongeur, ces déficits peuvent être testé en comportement avec les tests de **Barnes** un test d'apprentissage spatial ou l'**EPM** et l'**OFT** qui sont des tests d'anxiété.

Dans ma thèse je tente de montrer qu'hommes et femmes sont encore une fois **inégaux face à ces déficits post-traumatiques** puisque malgré les conséquences du TC sont plus sévères chez les femmes et que les deux sexes ne sont pas sensibles aux mêmes troubles (dépression plus élevée chez les hommes et troubles anxieux chez la femme).

Chapitre 3 : Neuroanatomie et réarrangements fonctionnels d'une structure centrale dans le TC : L'Hippocampe

Le TC peut affecter l'ensemble des régions cérébrales que ce soit par action directe en réponse au choc et à sa propagation ou indirectement des suites des répercussions des différentes lésions primaires et secondaires.

Néanmoins, certaines régions sont particulièrement sensibles face au traumatisme et c'est le cas notamment d'une structure sous-corticale : l'Hippocampe. En effet, les neurones de la région hippocampique sont particulièrement sensibles après un TC et cette région est par ailleurs impliquée dans un grand nombre de fonctions telles que l'anxiété, la dépression ainsi que l'apprentissage et la mémoire. Or, nous avons vu au chapitre précédent que les troubles cognitifs, mnésique et neuropsychiatriques sont courants après un TC.

Ainsi, au cours de ma thèse, mon intérêt s'est porté sur cette structure cérébrale centrale ainsi que sur l'impact du TC sur les fonctions qui lui sont associées.

I. L'Hippocampe comme structure d'intérêt

Structure et organisation

L'Hippocampe tient son nom de l'anatomiste vénitien Giulio Cesare Aranzio qui fut le premier à la comparer à l'animal aquatique du même nom dans son ouvrage *Observationes Anatomicas* en 1587 (Gurunluoglu et al., 2011).

L'Hippocampe est une structure complexe, enfouie dans le lobe temporal. Plus précisément, chez l'humain, cette structure courbée et convexe est allongée dans le plancher et la paroi médiale du ventricule latéral. Elle mesure 5 cm et est plus large au niveau de son extrémité antérieure qui se repli vers la face médiale du cerveau et son volume est de 3 à 3,5 cm^3 (tandis que le néocortex lui mesure environ 320 à 420 cm^3) (Anand and Dhikav, 2012). Chez les primates, l'hippocampe est en position ventrale dans le lobe temporal médian orienté selon un axe antéro-postérieur ***(Fig 13)***.
En revanche, chez le rongeur, la structure hippocampique, relativement conservée phylogénétiquement, est imposante proportionnellement aux structures corticales. Cette structure bilatérale est reliée au niveau des deux hémisphères cérébraux via la commissure hippocampique située sous le Corps Calleux (Blackstad et al., 1970).

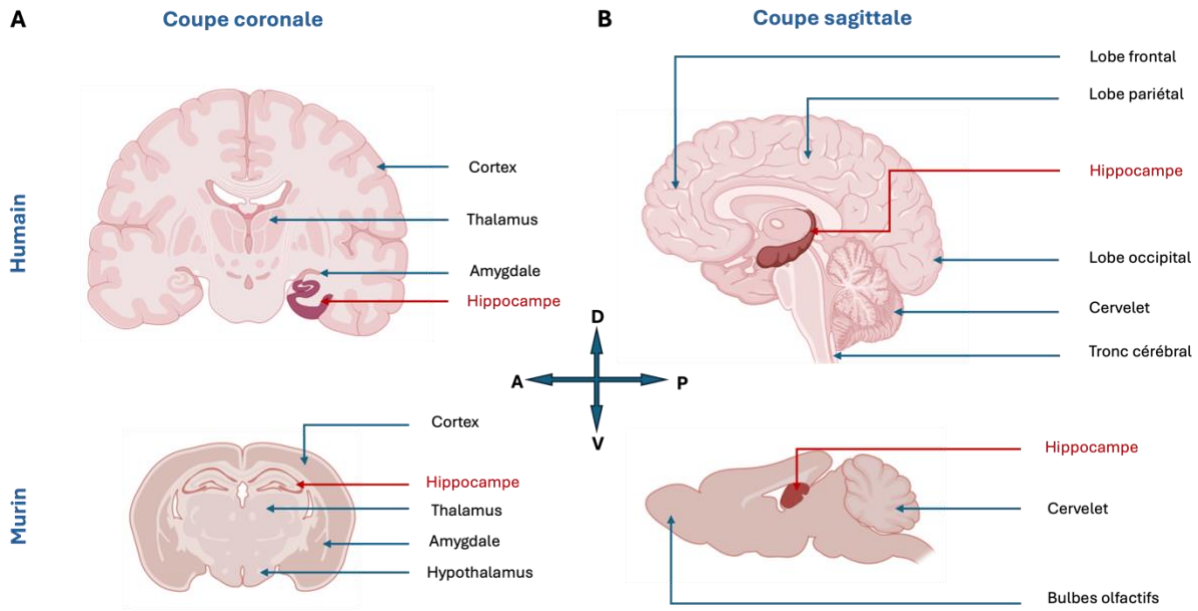


Figure 13: Illustration de la localisation de l'hippocampe chez l'Humain et la souris

Représentation schématique de la localisation et de l'orientation de la structure hippocampique sur coupe coronale (A) et sur coupe sagittale (B) de cerveau humain et murin *Créé avec https://BioRender.com*

L'hippocampe est l'une des structures cérébrales les plus étudiées depuis l'apparition du célèbre patient Henri Molaison dit HM (Scoville and Milner, 1957) atteint d'amnésie antérograde depuis la résection de son hippocampe ainsi que d'une partie de son lobe temporal afin de traiter son épilepsie (Knierim, 2015). Il se compose de deux parties distinctes :

- Les structures hippocampiques comprenant le Gyrus denté, les cornes de Amon, et le subiculum (O'Keefe et al., 1978)
- Les structures parahippocampiques comprenant le cortex entorhinal ainsi que le pré et le para-subiculum (O'Mara, 2005).

1. Les structures hippocampiques

Le gyrus denté

Le gyrus denté constitue la voie d'entrée principale des informations au sein de l'hippocampe. Il représente ainsi une voie de « pre-processing » de l'information qui transite ensuite vers le CA3 (Jonas and Lisman, 2014). Contrairement aux structures corticales qui font partie du néocortex et qui sont donc organisés en 6 couches, l'hippocampe fait partie de l'archicortex et présente une organisation semie-lunaire. Le gyrus denté (GD) possède une organisation tri-laminaire (Anand and Dhikav, 2012).
Le GD est composé de 3 couches cellulaires notées de la couche la plus externe vers la plus interne :

- La couche moléculaire
- La couche granulaire
- La couche polymorphique ou hilus.

La couche **moléculaire** est la couche la moins peuplée du DG (Amaral et al., 2007) et est principalement occupée par les dendrites des cellules granulaires de la couche inférieure ainsi que les fibres de la voie perforante en provenance du cortex entorhinal. Cette couche moléculaire contient également 2 types cellulaires : les interneurones nommés Molecular Layer Perforant Path-Associated cells ou MOPP (Han et al., 1993) et des cellules de type chandelier (Soriano and Frotscher, 1989) qui forment des contacts axo-axoniques pour réguler l'activité des cellules granulaires.

La couche **granulaire** est la couche principale du DG. C'est la couche cellulaire la plus dense du DG. Elle se compose majoritairement des soma des cellules granulaires qui projettent leur arbre dendritique unipolaire dans la couche moléculaire (Insausti and Amaral, 2004). Les cellules granulaires sont les principales cellules excitatrices du DG, relativement denses et de petite taille. Leurs fibres amyéliniques appelées fibres moussues projettent vers le CA3 (Claiborne et al., 1986) de l'hippocampe. Enfin, une autre population cellulaire se retrouve à l'interface entre la couche granulaire et le hilus : les cellules en panier ou baskets cells en anglais (Amaral et al., 2007).

La couche **polymorphique ou hilus** est la dernière couche cellulaire du DG. Elle est « encerclée » par la couche granulaire et se compose des cellules moussues ainsi que de cellules fusiformes décrites pour la première fois par Amaral en 1978 : les HIPP pour Hilar Perforant Path-Associated celles (Amaral et al., 2007). Ces cellules multipolaires ont la particularité de pouvoir étendre leur axone jusqu'à 3,5 mm de longueur le long de l'axe septotemporal du DG (tandis que ce dernier mesure environ 10 mm dans sa totalité) et peut émettre jusqu'à 100 000 terminaisons, en faisant un type d'interneurones atypique.

Les cornes de Amon

Les cornes de Amon (CA) forment ce que l'on appelle l'Hippocampe à proprement dit et tirent leur nom de leur forme rappelant les cornes du dieu Égyptien Amon (Duvernoy, 2005). Elles se décomposent en sous-champs notés CA1, CA2 et CA3, déterminés selon leur densité et la taille des cellules pyramidales qu'ils contiennent.

Le CA3 est encadré par le GD d'un côté et le CA2 de l'autre. Il présente des cellules pyramidales imposantes et relativement denses et reçoit les projections des fibres moussues en provenance du DG. Le CA2 quant à lui est moins étudié, de petite taille et moins dense en cellules. Il se poursuit par le CA1 présentant une couche dense de cellules pyramidales plus petites et plus compactes que le CA3. Le CA3 et le CA1 sont reliés entre eux via les collatérales de Schaffer.

On notera qu'il était autrefois fait mention d'une zone nommée CA4 décrite par Lorente de No (Lorente De Nó, 1934) et correspond en réalité au Hilus du GD (Blackstad, 1956).

Les CA présentent une composition lamellaire en 5 couches principales notées, de la plus superficielle à la plus profonde (Andersen et al., 2000) ***(Fig 14)***:

- L'alveus ou alvéole
- Le stratum oriens
- Le strtum pyramidale
- Le stratum radiatum
- Le stratum lacunosum- moleculare

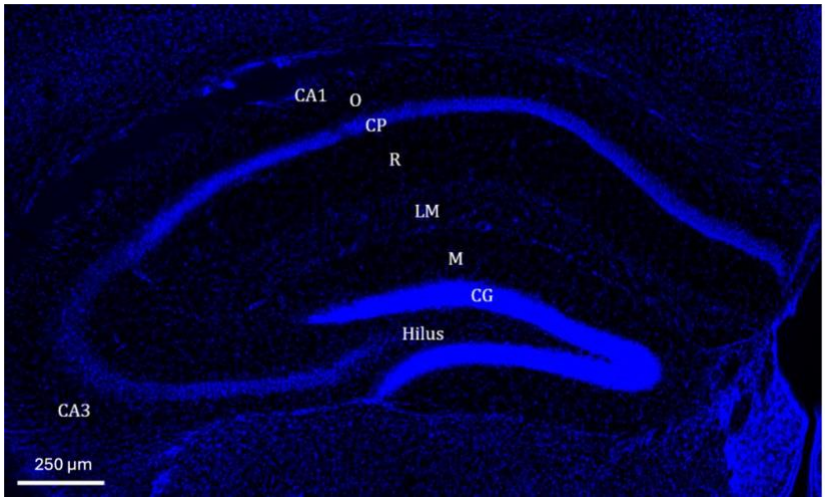


Figure 14 : Marquage DAPI des différentes couches cellulaires de l'hippocampe et le Gyrus Denté.

Marquage DAPI de l'hippocampe sur une tranche coronale de cerveau de souris. O : oriens ; CP : couche pyramidale ; R : radiatum ; LM : lacunosum moleculare ; M : couche moléculaire ; CG : couche granulaire. *Adapté de (Goubert, 2017)*

L'**alveus** est composée d'une fine couche de substance blanche qui recouvre la face ventriculaire accolée à l'hippocampe et contient les fibres efférentes hippocampiques et subiculaires ainsi que des fibres afférentes en provenance du septum.

Le **stratum oriens** (SO) est une couche assez mal délimitée, définie par Cajal et se présente comme une couche d'interneurones enclavée entre l'alvéole et la couche pyramidale (Iniesta, 2014). L'alvéole contient les axones hippocampiques et subiculaires ainsi que des fibres provenant du septum. Ainsi, elle forme une fiche couche de substance blanche qui recouvre la surface ventriculaire de l'hippocampe (Chauhan et al., 2021; Fogwe et al., 2025).
La SO est traversée par les axones des neurones pyramidaux et possède de nombreuses cellules en panier inhibitrices. Cette couche se rétrécit dans son segment médian du fait

de la raréfaction en afférences dendritiques des cellules pyramidales. Par ailleurs, ces dernières reçoivent l'information provenant de l'hippocampe controlatéral.

Le **stratum pyramidale** est constituée principalement des cellules pyramidales, qui tirent leur nom de leur soma en forme de triangle et qui sont les principaux neurones excitateurs de l'hippocampe. Néanmoins, on y retrouve également d'autres types cellulaires tels que les cellules moussues et des cellules en panier. Elle est la couche la plus fine de l'hippocampe.

Le **stratum radiatum** forme une couche à l'aspect striée du fait de l'orientation des dendrites apicales des neurones pyramidaux qui la parcoure. Ces dendrites vont ici émettrent des contacts avec les collatérales de Schaffer et avec les fibres commissurales.

Le **stratum lacunosum-moleculare** est la dernière couche de l'hippocampe à proprement dit. Il s'agit en réalité de la fusion de 2 couches (lacunosum et moleculare) qui contiennent les fibres des collatérales de Schaffer ainsi que des fibres de la voie perforante en provenance du cortex entorhinal ainsi que de nombreux interneurones (Chauhan et al., 2021).

Enfin, selon les auteurs, certains présentent également une couche supplémentaire, le **stratum lucidum,** logée entre les strata radiatum et pyramidale. Cette couche particulièrement fine ne se trouve que dans le CA3 et contient les fibres moussues des cellules granulaires en provenance du DG.

Le Subiculum

Le subiculum est une structure essentielle de la formation hippocampique et pourtant encore relativement peu étudiée. Elle est comprise entre le cortex entorhinal et l'hippocampe (O'Mara et al., 2001). Dans ce manuscrit, nous distinguons le subiculum, appartenant à la formation hippocampique au sens strict du complexe subiculaire formé des pré- et para subiculum qui seront introduits dans le ***Ch3.I.2***.
A l'instar du GD, le subiculum se compose de 3 couches cellulaires : une couche moléculaire continue avec les couches *radiatum* et *lacunosum-moleculare* du CA1, une large couche pyramidale contenant les soma des cellules principales et une couche polymorphique. Le subiculum reçoit les projections de CA1 et projette à son tour vers différentes structures corticales et sous corticales, telles que les corps mamillaires, l'Hypothalamus ventral, ou encore le noyau accumbens (Witter and Groenewegen, 1990)en faisant le point de sortie principale de la formation hippocampique.

En somme, la formation hippocampique est composée de différentes structures (GD, CA et Subiculum) aux constructions cytoarchitectoniques distinctes et font de l'hippocampe une structure fortement interconnectée.

2. Les structures parahippocampiques

L'hippocampe se compose non seulement de la formation hippocampique mais également de structures annexes, les structures parahippocampiques, à savoir le cortex entorhinal et le complexe para subiculaire. Par ailleurs, elles reçoivent en retour un ensemble d'informations en provenance du CA1 et du Subiculum.

Le cortex entorhinal

Le cortex entorhinal (CE) est une structure située le long du tractus olfactif latéral (Arisi et al., 2012) dont il reçoit un certain nombre d'entrées neuronales. Il tient son nom de Brodmann et correspond à l'aire 28 selon sa classification (Insausti and Amaral, 2004). Chez le rongeur, il est subdivisé en 2 parties : latérale et médiane (Burwell and Amaral, 1998) tandis que chez l'homme on compte jusqu'à 28 aires différentes. Il représente la voie d'entrée majeure des informations qui convergent vers l'hippocampe grâce à la voie perforante (CE vers DG) (Insel and Takehara-Nishiuchi, 2013).

Le complexe para subiculaire

Le complexe para-subiculaire se compose du pré et du para-subiculum (Witter et al., 2000). Nous le distinguons du subiculum car contrairement à ce dernier, les structures para-subiculaires sont composées de 6 couches cellulaires. Le complexe para subiculaire reçoit une innervation en provenance des cortex entrorhinaux et des structures subiculaires ipsi et controlatérales. Le pré-subiculum, quant à lui reçoit des projections venant du Thalamus dorsolatéral tandis que le para-subiculum, reçoit une innervation de CA1 ainsi que de l'Amygdale basolatérale (van Groen and Wyss, 1990). Par ailleurs, ces structures sont principalement composées de « grid cells » ou cellules de cadrillage, de cellules de bordure et de direction de la tête. Aussi cette structure est fortement impliquée dans le l'intégration synaptique des informations spatiales (Dalton and Maguire, 2017).

En somme, la formation hippocampique est une structure complexe fortement intriquée de diverses régions cérébrales aux fonctions et à l'organisation architectoniques distinctes.

Organisation morpho-fonctionnelle

L'hippocampe forme une structure fortement interconnectée avec un fonctionnement propre. En effet, comme évoqué dans la partie précédente, les différentes structures de la formation hippocampiques forment des connexions avec des structures corticales (comme le cortex pré-frontal (PFC)) et sous-corticales (comme le Thalamus ou l'Amygdale (Amaral and Cowan, 1980)).

1. Communication intra-hippocampique

La connectivité intra-hippocampique repose sur ce que l'on appelle le **circuit tri-synaptiques** (Andersen et al., 2000; McDonald and Mott, 2017) principalement excitateur.

L'activation du GD constitue la première étape de ce circuit tri-synaptique, où sa couche moléculaire reçoit l'information en provenance de la couche II du cortex entorhinal (CE) (Andersen, 1965; Andersen et al., 2000; McDonald and Mott, 2017; van Strien et al., 2009). C'est ce que l'on appelle **la voie perforante** car ces fibres voyagent depuis le CE vers le DG en traversant ou « perforant » le subiculum pour rejoindre le DG. Par ailleurs, on notera ici que les fibres de la voie perforante proviennent principalement du CE latéral (Raisman et al., 1965).
Dans un deuxième temps, les cellules granulaires du DG contactent les dendrites pyramidales du CA3 via leurs axones qui composent les **fibres moussues** (Claiborne et al., 1986).
Enfin, les cellules pyramidales du CA3, projettent à leur tour leurs axones nommés **collatérales de Schaffer** vers les cellules pyramidales du CA1 via le stratum radiatum (Ishizuka et al., 1990). Par la suite, le CA1 contact le subiculum, lui-même connecté comme vu précédemment aux autres structures du complexe para-subiculaire et au CE formant ainsi une véritable boucle anatomique fonctionnelle (Knierim, 2015) ***(Fig 15)***.

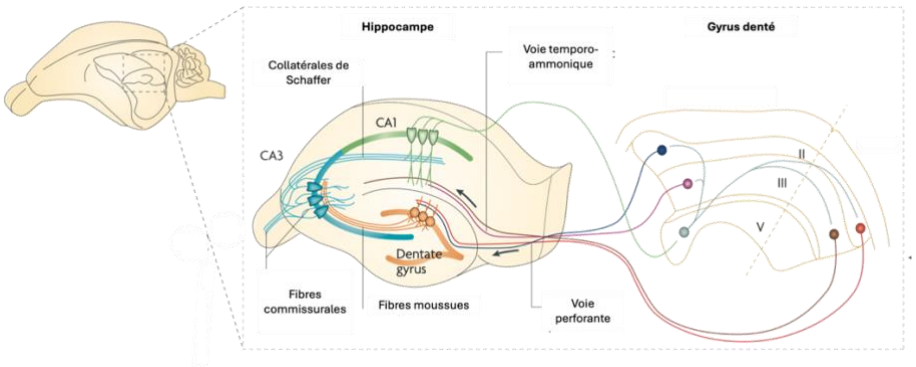


Figure 15 : Illustration de la voie perforante de l'hippocampe.

Le réseau intra- hippocampique forme une boucle tri-synaptique. Premièrement, **la voie perforante**, qui transmet les informations sensorielles des neurones de la couche II du cortex entorhinal au gyrus denté, constitue la principale voie d'entrée dans l'hippocampe. Des contacts synaptiques excitateurs sont formés avec les dendrites des cellules granulaires. Dans un second temps, les cellules granulaires projettent leurs axones (**les fibres moussues**), vers les dendrites apicales des cellules pyramidales de CA3 qui, à leur tour, projettent vers les cellules pyramidales de CA1 par des **collatérales de Schaffer** et vers les cellules pyramidales CA3 et CA1 controlatérales par les fibres commissurales. En plus du circuit trisynaptique, il existe également un réseau dense qui interconnecte les cellules CA3 du même côté. Les dendrites apicales distales des neurones pyramidaux CA1 reçoivent un apport direct des cellules de la couche III du cortex entorhinal. *Adaptée de (Neves et al., 2008)*

Néanmoins, ce circuit tri-synaptique, bien que composante majeure de la connectivité intra-hippocampique n'est pas la seule en action.

Les cellules du GD émettent exclusivement des connexions intra-hippocampiques soit vers le CA3 dans le circuit tri-synaptique soit sur sa propre couche polymorphique (Claiborne et al., 1986; Insausti and Amaral, 2004).
Les fibres amyéliniques des cellules pyramidales du CA3 forment non seulement des collatérales de Schaffer projetant sur le CA1 mais également des collatérales dites **récurrentes** formant des connexions avec d'autres cellules du CA3 (Ishizuka et al., 1995; Li et al., 1994).

Pour finir, la boucle tri-synaptique est la principale composante excitatrice de l'hippocampe mais d'autres types cellulaires sont également présents dans l'hippocampe (Heckers and Konradi, 2015). En effet, on sait que 90% de la population neuronale intra-hippocampique est excitatrice et les 10% restants correspondent aux interneurones inhibiteurs qui ont un rôle essentiel dans la régulation de l'activité hippocampique.

Ainsi, les prolongements des cellules pyramidales vont former plusieurs types de connexions avec des cellules GABAergiques telles que (Hammond, 2015):

- Des synapses axo-axoniques avec les cellules de chandelier.
- Des synapses péri-somatiques avec les cellules en panier.
- Des synapses péri-dendritiques avec les cellules de lierre ainsi qu'avec des neurones bistratifiés ou les cellules Oriens-lacunosum moleculare (O-LMC) (Khazipov et al., 1995).

Cette neurotransmission inhibitrice est un élément clés dans la physiopathologie du TC auquel je me suis particulièrement intéressée durant ma thèse. Aussi, elle sera abordée plus en détail dans le Ch3.II de ce manuscrit.

2. Communication extra-hippocampique

L'hippocampe est une région fortement interconnectée non seulement en son sein mais également avec des structures plus éloignées. Ainsi il constitue un véritable carrefour et processeur de l'information en recevant des projections en provenance d'autres régions cérébrales (afférences) et en émettant des connexions avec d'autres acteurs de cette chaine computationnelle (efférences).

Afférences hippocampiques

La formation hippocampique reçoit des afférences en provenance de 4 régions principales : le CE, l'hippocampe controlatéral, le septum médian, l'amygdale et le tronc cérébral (TrC).

Le **CE** qui constitue la voie d'entrée principale vers le DG via la voie perforante (Amaral and Witter, 1989) mais qui émet également des projections directes vers les cornes d'Amon. En effet, la couche secondaire du CE médian (Raisman et al., 1965; Segal and Landis, 1974) projette vers le stratum lacunosum moleculare de CA3 tandis que la couche tertiaire du CE projette quant à elle vers le CA1 et le subiculum (Insausti and Amaral, 2004).

L'**hippocampe controlatéral** forme de nombreuses connexions avec la formation hippocampique. Les deux hippocampes sont ainsi connectés via les fibres commissurales dorsales et ventrales (aussi appelées *psalteria*) (O'Keefe et al., 1978). Ces fibres traversent le corps calleux via les fimbriae. Plus précisément, les fibres commissurales proviennent de CA3 et projettent sur le CA3, le CA1 ainsi que le DG controlatéral (Gottlieb and Cowan, 1973; Segal and Landis, 1974).

L'**amygdale** émet des connexions avec différentes structures de la formation hippocampique (McDonald and Mott, 2017). Par exemple, son noyau latéral émet des projections vers la troisième couche du CE tandis que son noyau basal contacte spécifique le subiculum et le para-subiculum (Pitkänen et al., 2002).

Le **septum médian** projette des fibres cholinergiques sur les neurones pyramidaux et les interneurones des *stratum* oriens et radiatum des CA et la couche polymorphique du GD.

Le **tronc cérébral (TrC)** émet des projections via plusieurs noyaux cérébraux. Parmi eux, le **noyau du Raphé** projette des fibres sérotoninergiques via les fimbriae, le fornix et le cingulum vers la couche lacunosum-moleculare du CA3 et du CA1 principalement et on retrouve quelques fibres dans le DG. Ces connexions sont inhibitrices (Ungerstedt, 1971; Storm-Mathisen and Fonnum, 1972; O'Keefe et al., 1978).
De la même manière, le **locus coeruleus (LC)** émet des projections noradrénergiques via le septum pour contacter spécifiquement les cellules principales dans les couches lacunosum-moleculare du CA3 et du CA1 ainsi que la couche lucidum du CA3. A l'instar

des projections sérotoninergiques du Raphé, les projections noradrénergiques du LC sont également inhibitrices. Cet effet a notamment été mis en évidence grâce à Biscoe et Straughan en 1966 par l'application iontophorétique de noradrénaline (NA) dans l'hippocampe ou encore par Segal et Bloom en 1974 par stimulation directe du LC (Biscoe and Straughan, 1966; Segal and Bloom, 1976; O'Keefe et al., 1978).

Efférences hippocampiques

L'hippocampe projette ses connexions vers diverses structures corticales et sous corticales (O'Mara, 2005). Ainsi, les principales cibles sous-corticales de ses efférences sont le septum, le noyau ventro-latéral de l'hypothalamus, les noyaux antérieur et latéral du thalamus ainsi que le noyau accumbens (Edinger et al., 1979; Finch and Babb, 1980; Groenewegen et al., 1982).

Les cellules pyramidales de CA1 projettent vers le subiculum ainsi que vers la couche 5 du CE afin de fermer le circuit tri-synaptique.
Le subiculum constitue la voie de sortie principale de l'hippocampe et émet des connexions avec les structures suivantes (O'Mara et al., 2001) :

- L'**hypothalamus** et plus spécifiquement le noyau ventro-médian. Plusieurs voies ont été identifiées telles que le fornix, le tractus cortico-hypothalamique médian (la voie principale) et la voie ventrale qui traverse l'amygdale (Witter and Groenewegen, 1990).
- Les **corps mamillaires** qui sont innervés bilatéralement par le subiculum dorsal proximal pour sa partie la plus rostrale, tandis que le subiculum distal innerve les corps mamillaires latéraux-médians.
- L'**amygdale** reçoit de nombreuses projections du subiculum ventral via l'alvéole et le tractus cortico-hypothalamique jusqu'au noyau amygdalien basolatéral.

Fonctions

L'hippocampe joue un rôle central dans de nombreuses fonctions cognitives et comportementales. Bien que connu principalement pour son rôle dans la mémoire et l'apprentissage, l'hippocampe est également impliqué dans la navigation spatiale, l'encodage émotionnel et l'intégration sensorielle. Par ailleurs, sa forte implication dans les troubles neuropsychiatriques (anxiété, dépression) et sa susceptibilité face au TC ont fait de cette structure, la région d'intérêt majeur de mes travaux.

L'hippocampe est une structure impliquée dans un grands nombre de fonctions distinctes. Il est notamment impliqué dans les fonctions suivantes (Anand and Dhikav, 2012):

- Apprentissage et mémoire
- Navigation spatiale
- Régulation des émotions
- Neurogenèse adulte

Apprentissage et mémoire

L'une des fonctions majeures de l'hippocampe réside dans son implication dans la mémorisation et l'apprentissage et particulièrement, la mémoire épisodique. Au fil des années, plusieurs théories ont vu le jour quant à savoir quel était le rôle de cette structure dans la « temporalité » de formation d'un souvenir et s'il est nécessaire à l'acquisition d'informations non-contextuelles (Bird and Burgess, 2008). Parmi les théories les plus connues, on retrouve :

- La théorie déclarative (Squire, 1986)
- La théorie des traces multiples (Nadel and Moscovitch, 1997)
- La théorie du double processus (Aggleton and Brown, 1999; Eichenbaum et al., 2007)
- Théorie relationnelle (Cohen and Eichenbaum, 1993; Eichenbaum and Cohen, 2004)

Selon **théorie déclarative**, l'hippocampe, agissant en concert avec d'autres régions du lobe temporal médian, est crucial pour toutes les formes de processus de mémoire consciemment accessibles (épisodique et sémantique, souvenir et familiarité) pendant une période limitée dans le temps. Par la suite, tous les souvenirs sont consolidés au niveau néocortical et ne sont donc pas affectés par des dommages ultérieurs au lobe temporal médian.

La **théorie des traces multiples** propose que l'hippocampe, ainsi que d'autres régions du lobe temporal médian, est crucial pour l'acquisition de la mémoire épisodique et sémantique. Le rappel des souvenirs épisodiques restera dépendant de l'hippocampe pour la durée de sa vie et deviendra plus résistant aux dommages partiels de cette structure grâce à la répétition et/ou au rappel, Les souvenirs liés à la mémoire sémantique deviennent indépendants de l'hippocampe et sont stockées dans d'autres régions du cerveau au fil du temps.

D'après la **théorie du double processus**, l'hippocampe est crucial pour le rappel épisodique des détails contextuels d'un événement. Les processus de reconnaissance basés sur la familiarité sont associés à d'autres régions du lobe temporal médian. La mémorisation est nécessaire pour la reconnaissance associative d'éléments non unifiés (par exemple, les paires voix-visage).

La **théorie relationnelle** suppose que l'hippocampe permet une association flexible de l'information dans des modules néocorticaux qui ne pourraient communiquer autrement. Cela permet de récupérer les relations entre les éléments d'une scène ou d'un événement ou de les utiliser pour des inférences dans des situations nouvelles, en plus de récupérer les éléments eux-mêmes. La théorie des cartes cognitives peut être considérée comme un cas particulier de traitement relationnel spatial.

Navigation spatiale

Le rôle prépondérant de l'hippocampe dans l'apprentissage et la mémoire n'est plus à prouver. En effet, cette structure a été très largement étudiée depuis les années 1950 et la découverte du patients HM évoqué plus tôt dans ce manuscrit. Néanmoins, un autre rôle essentiel de l'hippocampe a été mis en évidence : son rôle dans la mémoire spatiale et la navigation (Knierim, 2015).

La navigation est définie dans les années 90 par Gallistel (Gallistel, 1990) comme étant le processus de détermination et de maintien d'un cap ou d'une trajectoire d'un endroit à un autre. Par ailleurs, l'hippocampe possède différents types de neurones spécifiques codant pour différents aspects de la navigation spatiale (Eichenbaum, 2017). Ainsi, parmi ces cellules on retrouve (Moser et al., 2008):

- Les **cellules de lieu**, découvertes par O'Keefe et Dostrovsky (O'Keefe and Dostrovsky, 1971) chez le rat. Ces cellules de lieu déchargent spécifiquement lorsque l'animal se positionne dans une zone particulière de son environnement.
- Les **cellules de grille**, localisées dans le cortex entorhinal médian, elles complètent les cartes spatiales en codant pour des coordonnées régulières (Fyhn et al., 2007).
- Les **cellules de frontière** qui signalent la proximité des limites de l'environnement (Hartley et al., 2014).
- Les **cellules de direction de la tête** indiquant l'orientation du sujet dans l'espace (Hartley et al., 2014; Ranck and Ranck, 1984; Taube et al., 1990). Ces cellules se trouvent dans le CE ainsi que dans le pré-subiculum.

Régulation des émotions

Comme nous avons pu le voir, l'hippocampe est une structure fortement interconnectée. En effet, il est notamment impliqué dans le circuit de Papez comprenant différentes structures liées à l'intégration d'informations émotionnelles. L'hippocampe fait ainsi partie intégrante du système limbique qui regroupe plusieurs structures telles que les cortex temporal et cingulaire, le thalamus et hypothalamus. Le système limbique forme un vaste réseau neuronal qui traite les émotions, la mémoire, l'homéostasie, les motivations, les impulsions inconscientes ainsi que l'olfaction (Moini et al., 2021).

L'hippocampe joue un rôle central dans le contrôle du stress, de l'anxiété et des émotions en faisant le lien entre l'hypothalamus, siège des composantes périphériques des émotions et le néocortex, siège des aspects plus cognitifs (Bhattacharyya, 2017; Papez, 1995). Il appartient notamment au circuit de Papez, introduit par ce dernier en 1937. Il forme une boucle qui part du subiculum, traverse le fornix, les corps mammillaires, puis le tractus mammillothalamique pour rejoindre la formation hippocampique en passant par le cingulum. Par ailleurs, une revue de Rubin en 2014 met en avant le rôle de l'hippocampe dans l'empathie et la capacité à lier et maintenir des relations sociales (Rubin et al., 2014). En effet, des individus présentant une lésion du lobe temporal et spécifiquement de l'hippocampe ayant développé une amnésie présentent des difficultés à établir et maintenir un cercle social (Davidson et al., 2012).

Ainsi, l'implication de l'hippocampe dans divers processus mnésiques et émotionnels ainsi que son atteinte spécifique dans différents troubles tels que la dépression mais également dans le TC, en ont fait la structure d'intérêt de mes travaux. Par ailleurs, il est également impliqué dans d'autres fonction comme la neurogenèse adulte.

Neurogenèse adulte

La neurogenèse adulte (NG) est le processus par lequel de nouveaux neurones sont générés et intégrés aux circuits neuronaux existants. Chez les rongeurs, on retrouve trois niches neurogéniques principales dans le cerveau adulte (Alvarez-Buylla et al., 2008; Curtis et al., 2012):

- Le gyrus denté de l'hippocampe
- La zone sous-ventriculaire des ventricules latéraux
- Les éminences ganglionnaires médianes

Dans l'hippocampe, la neurogenèse permet la production de nouveaux neurones à partir de cellules souches neurales adultes, qui se différencient et s'intègrent aux réseaux neuronaux, conférant une importante plasticité structurelle et fonctionnelle au cerveau.
Chez l'adulte, la NG se fait au sein du GD de l'hippocampe. Chez le rongeur, la production de nouveaux neurones atteint presque 9000 nouvelles cellules par jours même si ce phénomène perd en puissance avec l'âge. Les neurones nouvellement formés participent activement au renouvellement fonctionnel du tissu hippocampique (Spalding et al., 2013).

La NG adulte hippocampique suit un schéma d'activation en 4 étapes comprenant :

- Le maintien du pool de cellules souches
- La prolifération
- La migration
- La différenciation et maturation des cellules nouvellement formées.

Chez la souris, les cellules souches neurales situées dans l'hippocampe sont nommées *Rdial Glial-like cells* ou RGL. Ces RGL présentent la faculté de migrer depuis leur lieu de « naissance » la zone sous granulaire (ZSG). Suite à leur activation, ces cellules sortent de quiescence et déclenchent un processus de prolifération. Ces RGL activées donnent ainsi naissance à des progéniteurs neuronaux intermédiaires nommés IPC qui entament un processus de migration pour devenir des cellules granulaires (Espósito et al., 2005).

II. Réorganisation fonctionnelle des réseaux hippocampiques après un TC

Conséquence du TC sur la neurotransmission GABAergique

L'acide gamma-amino-butyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il est synthétisé et relargué par les interneurones dans la fente synaptique où il va se fixer sur ses récepteurs ionotropiques et métabotropiques, respectivement les récepteurs $GABA_A$ et $GABA_B$. Cette neurotransmission GABAergique est essentielle pour maintenir un équilibre entre excitation et inhibition ; équilibre contrôlé par l'homéostasie de l'ion chlorure (Cl^-). Après un TC, il a été montré que la neurotransmission GABAergique était altérée. De la même manière cette dernière est également impliquée dans différents troubles cognitifs et neuropsychiatriques.

1. Les interneurones de l'hippocampe

La neurotransmission GABAergique est médiée par un ensemble de cellules nerveuses spécifiques : les interneurones. Ces derniers synthétisent le GABA par décarboxylation du Glutamate par l'intermédiaire d'une enzyme, la GAD pour Glutamate décarboxylase. On définit généralement les interneurones comme des cellules au prolongement axonique relativement court, ne projetant que localement. Pour autant, cette définition semble limitée puisque certains interneurones sont capables de projeter vers d'autres structures comme l'hippocampe controlatéral par exemple (Picardo et al., 2011).
Cette population neuronale est extrêmement diversifiée et est distinguable selon de différents paramètres comme la morphologie, les marqueurs protéiques et la localisation (Freund and Buzsáki, 1996; Rudy et al., 2011).

Au niveau morphologique, nous avons vu plus tôt dans ce manuscrit que les interneurones hippocampiques pouvaient former différents types de connexions. Pour rappel, ces connexions sont les suivantes (Freund and Buzsáki, 1996) **(Fig 16)**:

- Les interneurones à **innervation péri-somatique** régulent la génération des potentiels d'action des cellules excitatrices, principalement via les cellules en panier qui expriment la parvalbumine (PV) et la cholecystokinine (CCK). Ces cellules en panier innervent les dendrites proximales des cellules pyramidales dans les strata pyramidale et radiatum. Leur soma est localisé dans la couche pyramidale.
- Les interneurones à **innervation péri-axonique** via les cellules chandeliers, ciblent préférentiellement le segment initial des axones des cellules pyramidales et inhibent les potentiels d'action (Somogyi, 1977).
- Les interneurones à **innervation péri-dendritique** modulent l'activité synaptique glutamatergique en projetant sur les dendrites des cellules principales. Parmi ces interneurones, on compte les cellules O-LMC localisées dans le stratum oriens, innervant les dendrites apicales de la couche lacunosum moleculare. Elles expriment majoritairement la somatostatine (SST) (Sik et al., 1997). D'autres interneurones, comme les cellules bistratifiées, innervent à la fois les dendrites basales et apicales situées dans les strata oriens et radiatum et leurs corps cellulaires et sont localisés dans ces mêmes couches. Elles expriment la SST ainsi que le neuropeptide Y (NPY) (Freund and Buzsáki, 1996)
- Les interneurones à **innervation longue** possèdent des axones qui s'étendent à travers différentes régions de l'hippocampe et du néocortex. Ils établissent également des connexions locales avec d'autres neurones GABAergiques et expriment la calrétinine et la calbindine.

Dans le GD, on retrouve également ces mêmes types cellulaires. Les cellules de chandelier et en panier se trouve alors dans la couche granulaire tandis que les cellules bistratifiées et O-LMC (Khazipov et al., 1995) sont localisées préférentiellement dans les hilus et la couche moléculaire respectivement. D'autres cellules font également parti du GD et sont classées selon la localisation de leur soma : les MOPP pour *Molecular Perforant Path Associated*, qui comme leur nom l'indique sont localisées dans la couche moléculaire, ainsi que les HIPP ou *hilar perforant path associated* et HICAP ou *Hilar Commissural-association Pathway-Relate*d situés dans le hilus, exprimant respectivement la SST et projetant sur des zones distinctes de la couche moléculaire (Sik et al., 1997).

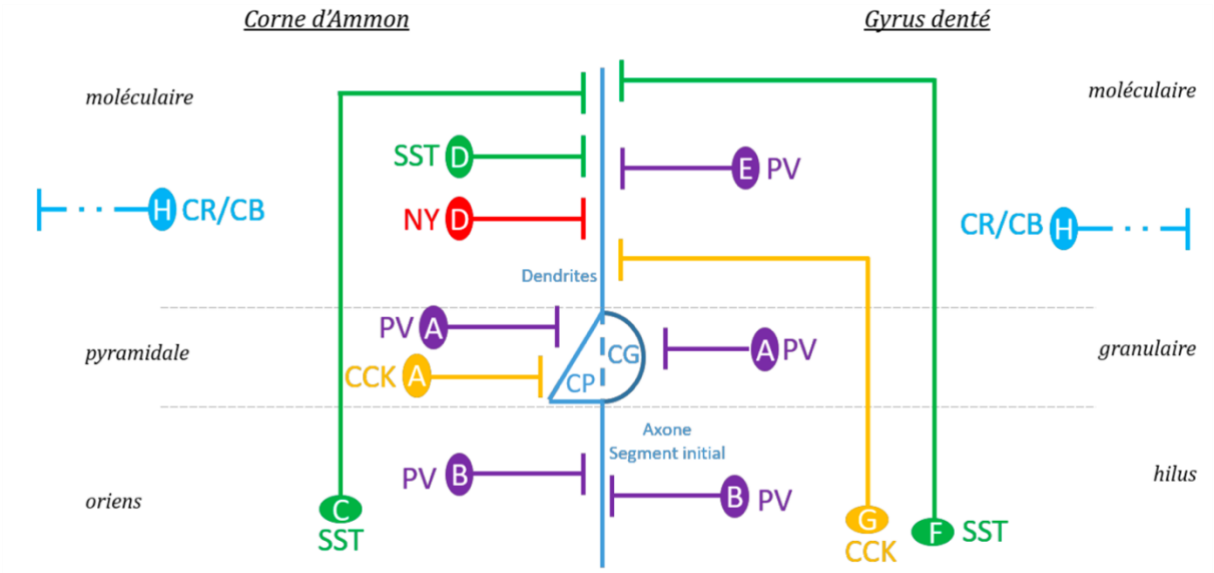


Figure 16 : Les interneurones hippocampiques et leur diversité de connexions

Représentation schématique de la classification des interneurones dans l'hippocampe en fonction de leurs cibles. Les interneurones à projections péri-somatiques (A) : les cellules en panier qui expriment la parvalbumine (PV) et la cholécystokinine (CCK). Les interneurones à projections péri-axonique (B) : les chandeliers qui expriment la PV. Les interneurones à projections péri-dendritiques : dans les Cornes d'Ammon innervent les cellules pyramidales (CP), les interneurones O-LM (C) qui expriment la somatostatine (SST), les interneurones bi-stratifiés (D) qui expriment la SST et le neuropeptide Y (NY) ; dans le GD innervent les cellules granulaires (CG), les interneurones dont le corps cellulaire est dans la couche moléculaire, les MOPP (E)qui expriment la PV, les interneurones dont le corps cellulaire est dans le hilus et qui projettent soit sur la couche moléculaire externe, les HIPP (F), ils expriment la SST soit sur la couche moléculaire interne, les HICAP (G) ils expriment la CCK. Les interneurones à projections longue distance (H) qui expriment la calrétinine (CR) et la calbindine (CB). (Goubert, 2017)

Outre le type de connexions qu'elles forment, ces interneurones peuvent exprimer différents types de marqueurs protéiques tels que la SST, la CCK ou la PV (Hu et al., 2014). Lors de ma thèse, je me suis spécifiquement intéressée à ces derniers. Aussi, je ne présenterai que ces derniers dans ce manuscrit mais il est intéressant de noter la diversité protéique des interneurones hippocampiques.

Cette population neuronale est relativement peu représentée dans l'hippocampe. En effet, on évoquait plus tôt que les interneurones ne représentent que 10% de la population neuronale totale. Or, dans le CA1 par exemple, les interneurones PV+ représente 24% de l'ensemble des interneurones donc seulement 2,6% de la population neuronale totale (Bezaire and Soltesz, 2013). Néanmoins, cette classe cellulaire fait l'objet d'un nombre croissant d'études (Sik et al., 1997) pour plusieurs raisons. Tout d'abord elle est relativement facile à cibler. En effet, la Parvalbumine est une protéine liant le calcium (Rudy and McBain, 2001). Ils sont aisément analysable par immunomarquage grâce à des anticorps spécifiques puissants (Celio, 1986). Par ailleurs, leur mode de décharge spécifique (*fast-spiking*) et leur potentiel d'action très court permettent des

enregistrement électrophysiologiques *ex vivo* et *in vivo* (méthode que j'ai utilisé durant ma thèse).

Néanmoins, outre leur intérêt expérimental, notre étude s'est axée sur ces interneurones car cette population cellulaire est particulièrement sensible au trauma et est impliquée dans plusieurs pathologies tel que le TC ou bien les troubles neuropsychiatriques (Goubert et al., 2019; Ruden et al., 2021; Santhakumar et al., 2001b; Stedehouder and Kushner, 2017; Tessier et al., 2023). En effet, plusieurs études ont mis en évidence, chez l'homme ainsi que dans les modèles animaux, une perte des interneurones PV+ et ce, du côté ipsilésionnel mais également en contralésionnel au trauma. Cette perte est progressive au cours de la première semaine et peut perdurer dans les mois qui suivent. De plus, un modèle de FPI confirme la perte d'interneurones PV dans le hilus. Elle montre par ailleurs, que même si les interneurones PV qui survivent, gardent leurs propriétés membranaires intactes, les courants excitateurs et inhibiteurs sont modifiés (Folweiler et al., 2020).

2. La communication synaptique

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur principal du SNC. Sa libération dans la fente synaptique permet de moduler l'activité des réseaux hippocampiques (Guerriero et al., 2015a). Dans la fente synaptique, la glutamine libérée par les astrocytes est transportée dans les neurones GABAergiques où elle est d'abord transformée en Glutamate puis en GABA grâce à l'action d'une enzyme : la glutamate décarboxylase (GAD) (Schousboe∗ and Waagepetersen, 2003).
Après synthèse, il est chargé dans les vésicules synaptiques par le transporteur inhibiteur d'acide aminé vésiculaire. Les complexes SNARE aident à fixer les vésicules dans la membrane plasmatique de la cellule. Lorsqu'un potentiel d'action atteint la cellule présynaptique, des canaux calciques à tension s'ouvrent et le calcium se lie à la synaptobrévine, ce qui entraîne la fusion de la vésicule avec la membrane plasmatique et libère le GABA dans la fente synaptique où il peut se lier aux récepteurs GABA (Jewett and Sharma, 2025). Les récepteurs au GABA peuvent être de deux types : les récepteurs ionotropiques $GABA_A$ ou métabotropiques $GABA_B$:

Les récepteurs **$GABA_A$** sont des récepteurs canaux ligand-dépendants qui permettent l'entrée d'ions chlorure (Cl-) dans les neurones post-synaptiques. Ainsi l'entrée massive d'ion Cl- est à l'origine d'une hyperpolarisation de membrane plasmique.

Les récepteurs **$GABA_B$** sont des récepteurs métabotropes couplés aux protéines G, qui modulent indirectement l'activité neuronale en régissant l'ouverture des canaux potassiques (K^+) et la fermeture des canaux calciques (Ca^{2+}). Spécifiquement, La liaison du GABA sur les récepteurs GABAB induit en pré-synaptique, l'activation de protéines G

(Gi et Go) qui réduisent la libération des neurotransmetteurs en inhibant des canaux calciques et en activant une conductance potassique membranaire qui fait sortir le potassium et hyperpolarise la cellule (Amico et al., 1995). En post-synaptique, l'activation des récepteurs GABAB induit des courants potassiques rectifiants entrants via les canaux GIRKs (G-protein-regulated inwardly rectifying K+) responsables d'une hyperpolarisation de la membrane.

Dans ce manuscrit, seuls les $GABA_A$ seront détaillés puisqu'ils sont régulés par l'homéostasie des ions chlorure et que cette dernière est particulièrement impliquée dans les troubles cognitifs et anxieux qui m'ont intéressés pendant ma thèse.

3. La neurotransmission médiée par les récepteurs $GABA_A$

Le récepteur $GABA_A$

Les récepteurs $GABA_A$ sont des récepteurs composés de plusieurs sous-unités dont au moins 16 ont été identifiées (Guerriero et al., 2015a). Plus spécifiquement, les récepteurs $GABA_A$ sont des récepteurs pentamériques transmembranaires. Ces sous-unités sont encodées par 19 gènes différents et sont divisées en 8 groupes notés : α1-6, β1-3, γ1-3, δ, ε, θ, π, ρ1-3 en fonction de leur homologie de séquence. Ainsi, le récepteur $GABA_A$ peut adopter plusieurs formes en fonction de l'association de sous-unités la plus représentée. La forme la plus représentée contient 2α, 2β et 1γ ; l'isoforme majoritaire étant **α1β2γ2** (Yang et al., 2023).

Chacune de ces sous-unités forme une chaine d'environ 450 acides aminés à l'état mature (Sigel and Steinmann, 2012). Dans la grande majorité, ces sous-unités présentent une extrémité hydrophile N-terminale (N-ter) extracellulaire suivie de 4 domaines transmembranaires hydrophobes notés de M1 à M4 et se terminant par une extrémité C-terminale (C-ter) également hydrophile extracellulaire. L'association des différentes sous-unités M2 forme le pore du canal et est permissif aux anions, spécifiquement Cl^- (Sieghart, 1995; Barnard et al., 1998), tandis que M3 et M4 participe à la régulation de l'activité du canal par phosphorylation.

Le récepteur possède deux sites de liaison GABA équivalentes situées aux interfaces β2–α1 au niveau du domaine extra-cellulaire (Zhu et al., 2018). La liaison du GABA à son récepteur conduit à un changement de conformation de sa structure déclenchant alors l'ouverture du canal ionique central. Cette ouverture est responsable d'un afflux d'anion chlorure qui entraîne une hyperpolarisation de la membrane et une inhibition de l'activité neuronale (Sigel and Steinmann, 2012).

Pour information, ces récepteurs $GABA_A$ sont également perméables à d'autres ions tels que le bicarbonate HCO_3^-, impliqués dans le potentiel de réversion du GABA. Cet élément ne sera pas traité ici. Pour revue, voir (Uvarov et al., 2007).

La conductance GABAergique

La fixation du GABA sur ses récepteurs $GABA_A$ génère deux types de courants, en fonction de la localisation des récepteurs :

- Un courant dit **phasique** : lors de l'activation des récepteurs $GABA_A$ post-synaptiques par le GABA, un courant inhibiteur est généré, entraînant un potentiel post-synaptique inhibiteur. La durée de ce courant dépend du temps d'activation du récepteur, modulé par la concentration de GABA dans la fente synaptique et par le phénomène de désensibilisation, qui réduit l'amplitude de la réponse post-synaptique (Mozrzymas, 2004). Cette inhibition phasique est notamment connue pour son rôle dans la genèse et la modulation des rythmes cérébraux thêta et gamma (Guerriero et al., 2015a).
- Un courant dit **tonique :** lorsque le GABA s'échappe de la fente synaptique et active des récepteurs extra-synaptiques. Ces courants sont principalement observés chez les cellules pyramidales pendant les périodes pré- et post-natales, mais peu dans les cellules pyramidales matures sous conditions physiologiques (Demarque et al., 2002).

Activation des récepteurs $GABA_A$

La « force » de l'inhibition GABAergique dépend de la concentration intracellulaire en ions Cl- et de son gradient électrochimique (Kaila, 1994). Ce gradient est défini par la différence entre le potentiel de membrane (Vm) de la cellule et le potentiel d'équilibre du Cl- ($E(Cl^-)$). Dans la plupart des neurones matures, la concentration intracellulaire en Cl- est inférieure à la concentration extracellulaire, d'où :

$$E(Cl)^- < Vm.$$

L'activation des récepteurs $GABA_A$ entraîne alors une entrée de Cl- dans la cellule, provoquant une hyperpolarisation définissant alors le potentiel post-synaptique inhibiteur classique. Ce phénomène peut aussi entraîner un rebond excitateur par activation des canaux calcium-dépendants (Chavas et al., 2004). En revanche, dans les neurones immatures ou dans certains états pathologiques, la concentration intracellulaire en Cl- ($[Cl^-]_i$) est supérieure à celle du milieu extracellulaire ($[Cl^-]_e$), ce qui inverse le gradient et entraîne une sortie de Cl-, dépolarisant ainsi la cellule. Si cette dépolarisation atteint le seuil de déclenchement des potentiels d'action, elle peut générer des potentiels excitateurs post-synaptiques (Ben-Ari, 2002a). En outre, les récepteurs $GABA_A$ peuvent induire une inhibition par effet de "shunt", où l'activation du récepteur diminue la résistance de la membrane sans induire de changements importants du potentiel

membranaire, réduisant ainsi les dépolarisations post-synaptiques et inhibant la génération des potentiels d'action (Staley and Mody, 1992).

4. L'homéostasie des ions chlorure

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, l'activation des récepteurs GABA ionotropiques est à l'origine d'un influx d'anions chlorure dans la cellule et entraîne une hyperpolarisation de la membrane plasmique. Cette activité étant dépendante du gradient électrochimique du Cl^- entre les milieux intra et extracellulaires ; son maintien est alors nécessaire au bon fonctionnement cellulaire.
Aussi, pour conserver des conditions physiologiques dans les systèmes neuronaux matures, il est nécessaire d'observer des $[Cl^-]_i$ inferieures à la $[Cl^-]_e$. L'ion chlorure n'étant pas en équilibre électrochimique dans la plupart des types de cellules sa régulation implique la coordination de plusieurs processus. C'est ce que l'on appelle l'homéostasie du chlorure.

Enfin, cette homéostasie des ions chlorure joue un rôle essentiel dans le maintien de l'équilibre de charge au sein des cellules. Les ions chlorure, avec le sodium (Na+) et le potassium (K+), sont responsables de la pression osmotique et de l'équilibre acide-base et déterminent des fonctions biologiques fondamentales dans tous les tissus (Zhang et al., 2023).

Les acteurs de l'homéostasie des ions chlorure

Dans la cellule, la membrane plasmique forme une bicouche lipidique hermétique au passage de molécules entre les milieux intra et extracellulaires. Ainsi, le passage d'ion à travers les membranes requiert l'intervention de processus spécifiques. Ces processus peuvent prendre la forme (Majumder et al., 2018):

- D'un **transport passif** qui se définit comme le transport d'un ion ou d'une molécule sans nécessité l'apport d'énergie. Ce transport repose alors sur le gradient de concentration de ladite molécule.
- D'un **transport actif** qui se définit comme le passage d'un ion ou d'une molécule contre son gradient de concentration. Ce transport actif peut être subdivisé en 2 grandes catégories : les transports actifs primaires et secondaires.

Le **transport actif primaire** utilise directement une source d'énergie telle que l'ATP pour déplacer une molécule contre son gradient.

Le **transport actif secondaire** quant à lui, utilise l'énergie fournie par la dissipation des gradients chimiques établis par le transport actif primaire pour déplacer un ion contre son gradient de concentration. Selon le sens de déplacement des ions, ces

transports vont prendre plusieurs noms. Ces transports font alors appel à des co-transporteurs (perméables à plusieurs ions à la fois). Ainsi on parle de **symport** lorsque l'ion qui se déplace contre son gradient suit la même direction que l'ion qui a été déplacé par le transport actif primaire. A l'inverse, on nomme **antiport** (Shi, 2013) le co-transport de ces deux ions dans des directions opposées **(Fig 17)** (Chevy et al., 2020; Majumder et al., 2018).

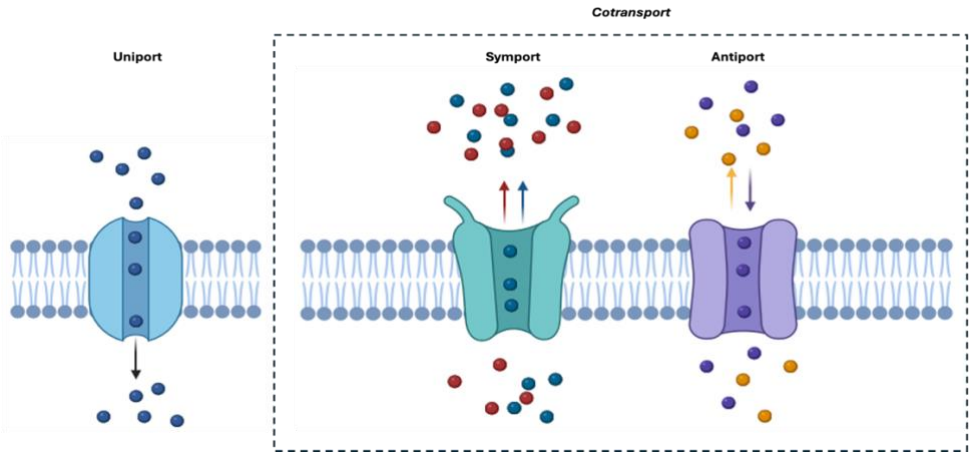


Figure 17 : Schéma des différents types de transporteurs actifs secondaires membranaires.

Il existe différents types de transporteurs à la membrane. Les transports passifs et actifs primaires (non représentés ici) et les transporteurs actifs secondaires. Ces derniers reposent sur le couplage ionique pour faire transiter une molécule (ions, sucres etc) contre son gradient de concentration. Ce couplage entre les 2 molécules peut se faire dans le même sens dans le cas des symporteurs ou dans des directions opposées dans le cas des antiporteurs. *Créé avec https://BioRender.com*

L'homéostasie des ions chlorure fait appel à une famille particulière de transporteurs que l'on appelle les CCC ou *Cation Chloride Co-transporters* (Pedersen et al., 2006). Ces CCC sont des co-transporteurs électro neutres formant une famille de glycoprotéines dont on dénombre 9 types principaux et dont le poids moléculaire varie entre 120 et 200 kDa (Liu et al., 2020).
Ces glycoprotéines sont encodées par la famille de gène *Solute Carrier 12 (noté* SLC12 chez l'humain ou Slc12 chez la souris) Slc12a1-9 (Blaesse et al., 2009) et peuvent être divisés en 3 catégories (Gamba, 2005; Mercado et al., 2004; Payne et al., 2003):

- Les NKCC qui sont des co-transporteurs sodium (Na^+), potassium (K^+) et $2Cl^-$. Les NKCC présentent 2 isoformes possibles NKCC1 encodé par le gène Slc12a2 et NKCC2 encodé par le gène Slc12a1.
- NCC, co-transporteurs spécifiques Na^+, Cl^- encodés par Slc12a3
- Les KCC, co-transporteurs K^+, Cl^-. La famille des KCC possède 4 isoformes possibles notées KCC1-4, encodés par les gènes Slc12a4-7 respectivement.

Les deux derniers membres de la familles des CCC encodés par les gènes Slc12a8 (CIP1) er Slc12a9 (CCC9) ne sont pas encore connus (Blaesse et al., 2009).

Dans le cerveau, l'ensemble des CCC sont exprimés à l'exception de NKCC2 et des NCC (Watanabe and Fukuda, 2015). L'expression des CCC est spécifique du type cellulaire considéré ainsi que du stade développemental. Dans le cerveau, les CCC fonctionnels sont NKCC1 et KCC2. NKCC1.

NKCC1 est situé sur le chromosome 5q23 chez l'être humain et le chromosome 18 chez la souris (Delpire et al., 1994; Payne and Forbush, 1995). NKCC1 est responsable d'un **influx de 2 ions chlorure dans les cellules**. La propriété électro neutre de ce transporteur suppose alors la sortie de 2 cations (1 sodium et 1 potassium). NKCC1 possède 2 variants : $NKCC1_{a,b}$ qui diffèrent par l'épissage alternatif de l'exon 21 encodant pour 16 acides-aminés de la boucle intracellulaire du domaine C-ter de $NKCC1_a$ (Randall et al., 1997). Cette différence d'épissage permettrait un adressage spécifique d'une isoforme de NKCC1 au niveau subcellulaire. Par exemple, dans les cellules épithéliales, l'adressage de $NKCC1_a$ au niveau de la membrane basolatérale dépend d'un double motif leucine encodé par l'exon 21 (Carmosino et al., 2008). Enfin, dans la parenchyme cérébral, le variant exprimé est $NKCC1_b$ (Randall et al., 1997; Kurki et al., 2023) **(Fig 18)**.

KCC2 codé par le gène *SLC12A5* qui est localisé sur le chromosome 20q13.12 chez l'humain et sur le chromosome 2 chez la souris (Sallinen et al., 2001). Chez le rongeur la protéine comporte 1116 acides aminés pour un poids moléculaire d'environ 140 kD.
Il est majoritairement exprimé dans les neurones du SNC (Kaila et al., 2014) et est la seule isoforme de KCC non exprimé par les cellules gliales (Payne et al., 1996). Il existe 2 isoformes de KCC2, $KCC2_{a,b}$ qui se différencient par la présence d'une séquence de 40 acides aminés dans la région N- terminale de KCC2a (Uvarov et al., 2009, 2007). La première étant relativement peu exprimée tout au long de la vie, tandis que la deuxième est fortement exprimée durant le développement post-natal chez la souris (Kaila et al., 2014). Ainsi par abus de langage, la mention de KCC2 réfère à l'isoforme majoritaire KCC2b. Il est **l'extrudeur principal d'ions chlorure** dans les cellules neuronales. A l'instar de son homologue NKCC1, KCC2 est électro neutre de ce fait, il forme un symport où la sortie d'un anion Cl^- est associée à la sortie d'un cation K^+ **(Fig 18)**.

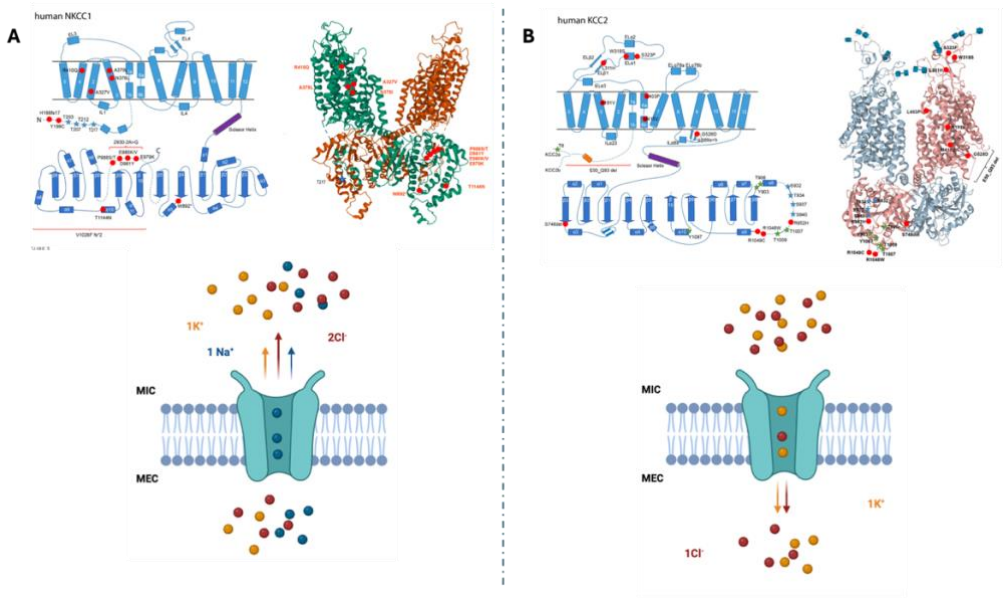


Figure 18 : Illustration des structures des protéines NKCC1 et KCC2 humaines.

Illustration structurales bi-dimensionnelle (gauche) et tri-dimensionnelle (droite) de NKCC1 (A) et KCC2 (B) chez l'Homme ((Hartmann and Nothwang, 2022)). En dessous, représentation schématique des mouvements d'ions associés aux deux protéines. MIC : Milieu intracellulaire ; MEC : Milieu extracellulaire. *Créé avec https://BioRender.com*

Évolution développementale de la balance NKCC1/KCC2

Le profil d'expression de ces co-transporteurs aux ions chlorure varie en fonction de la période développementale (Watanabe and Fukuda, 2015). Par ailleurs, ce profil d'expression est dynamique et va ainsi évoluer en fonction de la structure cérébrale concernée (Payne et al., 2003).
De manière générale, dans le cerveau en développement, NKCC1 est majoritaire. Ainsi, dans ce contexte, l'influx de chlorure dans la cellule est supérieur à son extrusion menant donc à des $[Cl^-]_i > [Cl^-]_e$. Aussi, l'activation des récepteurs $GABA_A$ par le GABA présent dans la fente synaptique mène à une extrusion du Cl^- de la cellule en suivant son gradient de concentration. Dans ces conditions, le GABA est ici dépolarisant voire excitateur selon le type cellulaire considéré et donc le potentiel de membrane Vm de la cellule.

Au cours de développement, le GABA est alors dépolarisant et impliqué dans un grand nombre de processus essentiels à la maturation neuronale tels que la prolifération et la migration neuronale ainsi que la maturation synaptique (phénomène de sprouting et élagage) (Peerboom and Wierenga, 2021). En effet, chez la souris, le GABA est exprimé dès le 9eme jour de développement embryonnaire (E9) et les premières réponses synaptiques sont enregistrables des E16 dans l'hippocampe (Gozlan, 2003).

Dans le cerveau mature, la balance NKCC1/KCC2 évolue en faveur de KCC2 qui devient alors prévalent dans les neurones matures. En conséquence, L'extrusion de

chlorure de la cellule modulée par KCC2 est supérieure à son influx, médié par NKCC1. Aussi, la fixation du GABA sur son récepteur ionotropique $GABA_A$ est alors responsable d'une entrée massive d'ion Cl^- dans la cellule et donc mène à une hyperpolarisation de la membrane plasmique (Rivera et al., 1999). Enfin, ce passage d'un GABA dépolarisation nécessaire lors du développement vers le GABA hyperpolarisant dans le cerveau mature constitue un évènement majeur du développement nommé GABA shift (Payne et al., 2003; Peerboom and Wierenga, 2021; Rivera et al., 1999) **(Fig 19)**.

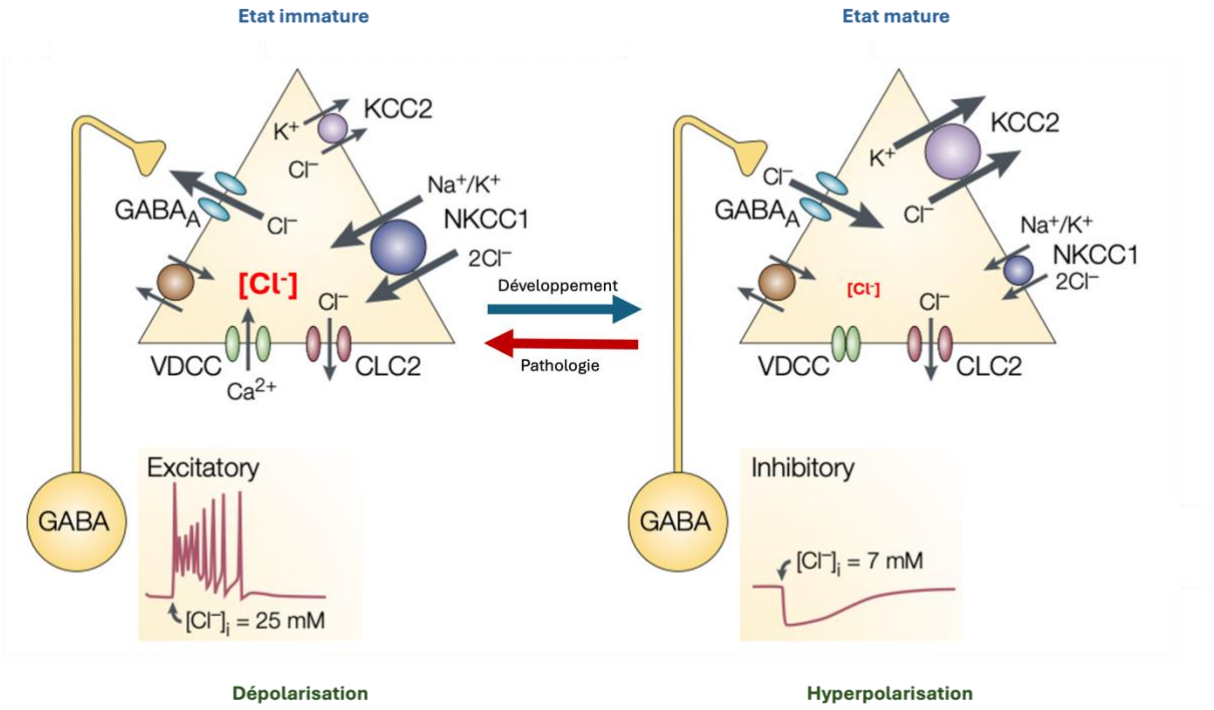


Figure 19 : Réponse GABAergique en fonction de l'état développemental.

A gauche : état immature. Les neurones expriment majoritairement NKCC1 et peu de KCC2, la concentration intracellulaire de Cl- [Cl-] est élevée. La liaison du GABA à son récepteurs ionotropiques $GABA_A$ induit une dépolarisation de la membrane. A droite : état mature. La liaison du GABA aux récepteurs $GABA_A$ est associée à une hyperpolarisation de la membrane, la concentration intracellulaire de Cl- etant faible du fait de l'augmentation de l'expression de KCC2 et de la diminution de NKKC1 avec la maturation du cerveau. En conditions pathologiques, la réponse GABAergique est dépolarisante, par perte de l'activité de KCC2, mimant un retour à l'état immature. *Adaptée de(Ben-Ari, 2002b)*.

5. Différences mâles-femelle

Le GABA shift est une étape majeure du développement du CNS. Or, ce phénomène est dimorphique. En effet, différent facteurs influencent cette transition d'un GABA dépolarisant vers un GABA hyperpolarisant tels que la structure considérée mais également le sexe (Galanopoulou, 2008; Murguía-Castillo et al., 2013; Perrot-Sinal et al., 2007; Wolf et al., 2022).

Une étude de Murguía et collaborateurs a mis en évidence une expression différentielle de NKCC1 et KCC2 en fonction du sexe dans l'hippocampe et le cortex entorhinal chez des rats en développement (Murguía-Castillo et al., 2013). Dans cette étude, les auteurs ont analysé par western blot (WB) l'expression relative des protéines NKCC1 et KCC2 dans l'hippocampe et le CE de rats à différents jours postnataux (PND pour *post natal day*) : PND1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 et 15. Ils ont mis en évidence une différence significative de l'expression de ces protéines entre mâles et femelles à différentes dates. En effet, NKCC1 était significativement plus exprimé chez les mâles à PND 5, 9 et 11 comparé aux femelles tandis que dans l'hippocampe NKCC1 était plus exprimé chez la femelle à PND 1, 5, 7 et 13. En revanche, à PND9 dans l'hippocampe NKCC1 était plus exprimé chez le mâle. L'analyse de KCC2 a quant à elle montré une expression significativement supérieure chez la femelle dans les deux structures de PND 5 à 15 dans l'hippocampe et à PND 1 et à partir de PND9 dans le cortex entorhinal.

Ainsi cette étude a mis en évidence non seulement une expression dimorphique de ces co-transporteurs des ions chlorure mais également un profil d'expression particulier en fonction du sexe. En effet, d'après les auteurs, chez les femelles, le profil d'expression de NKCC1 était constant pendant tous les âges évalués et ce pour les deux régions cérébrales étudiées, tandis que le profil d'expression de KCC2 augmentait graduellement jusqu'à atteindre un niveau maximal à PND9, trois fois plus élevé dans le CE comparé à l'expression mesurée à PND1 et dix fois plus élevée dans l'hippocampe comparé à PND1. En revanche, chez le mâle, Chez les mâles, ce profil est bien différent. Ici, ils observent que le profil d'expression de NKCC1 était constant pendant la première semaine de vie, atteignant un pic presque trois fois supérieur au niveau initial à PND9 dans l'hippocampe et à PND11 dans le cortex entorhinal, puis revenant aux valeurs initiales à PND13. Le taux d'expression de KCC2 a augmenté progressivement pour atteindre un niveau maximal et stable à PND5, qui était deux ou quatre fois plus élevé dans l'hippocampe et le cortex entorhinal respectivement, par rapport au niveau initial.

De plus, ces données sont corroborées par d'autres études comme celle menée par Wolf en 2022 (Wolf et al., 2022) qui met en évidence d'une part, que le GABA shift a lieu plus précocement chez les femelles dans le CA1 et le CA3 (entre PND 4 et PND7) comparé aux mâles (PND7 – PND14) suggérant ici une fenêtre plus large de GABA dépolarisant chez le mâle et donc une maturation précoce des réseaux hippocampiques chez la femelle. D'autre part, ils ont mis en évidence une localisation dimorphique de ces protéines dans l'hippocampe. En effet, les auteurs ont montré chez des femelles « masculinisées » par injection de testostérone que la testostérone que l'adressage membranaire de KCC2 était régulé négativement par la testostérone pendant la période péri-natale. En revanche, les niveaux d'ARNm et protéiques pour KCC2 étaient quant à eux inchangés. Ces résultats ont également été répliqués dans d'autres structures telles que la substance noire *pars reticulata* ou l'hypothalamus (Kyrozis et al., 2006; Mir et al., 2017).

Ces données viennent ainsi encore une fois renforcer la nécessité de prendre en considération les variabilités liées aux sexes dans la recherche fondamentale et dans leur impact sur le plan développemental ainsi que leurs conséquences possibles en condition pathologique.

6. Conditions pathologiques

Suite à un trauma (épilepsie, AVC ou TC) nous avons évoqué plus tôt une augmentation drastique de la libération du glutamate associée à un influx massif de calcium dans les cellules et donc à une excitotoxicité menant à la mort cellulaire.

Par ailleurs, dans l'hippocampe, plusieurs recherches menées aussi bien chez l'homme que dans des modèles murins ont révélé une diminution des interneurones à parvalbumine (PV) à la suite d'un TC. Cette perte neuronale est observée aussi bien du côté de la lésion ipsilésionnel que du côté opposé. Elle se développe progressivement au cours de la première semaine suivant le traumatisme et peut persister plusieurs mois après (Santhakumar et al., 2001b; Goubert et al., 2019).

Une étude récente utilisant un modèle de percussion latérale par fluide confirme cette diminution des interneurones PV, en particulier dans le hilus. Elle met également en évidence que, bien que les interneurones PV survivants conservent leurs propriétés membranaires, des altérations des courants excitateurs et inhibiteurs sont néanmoins présentes (Folweiler et al., 2020). Une autre étude basée sur le même modèle montre que l'impact du TC varie selon le type d'interneurones. Huit semaines après le traumatisme, une réduction des interneurones PV (Pellegrino et al., 2011) et des interneurones exprimant la calbindine (CB) est observée dans le gyrus denté ipsilésionnel ainsi que dans la région CA1 contralésionnelle (Carron et al., 2020).

Ainsi, la perte des interneurones PV vient donc renforcer l'hyperexcitabilité des réseaux dans l'hippocampe et participent également à cette excitotoxicité. Par ailleurs, il a été démontré que les réponses médiées par le récepteur $GABA_A$ après un traumatisme se dépolarisent, ce qui semble être dû à une augmentation de la $[Cl^-]_i$ (Katchman et al., 1994; Payne et al., 2003; van den Pol et al., 1996). Or, cette augmentation du chlorure intracellulaire est la résultante d'une perte massive de KCC2 à la membrane (Rivera et al., 2004, 2002). En condition physiologique, le fonctionnement de KCC2 dépend de la phosphorylation de la sérine 940 (S940) permettant la stabilisation de la protéine à la membrane. Cette phosphorylation est dépendante de la PKC (Kipnis et al., 2019; Lee et al., 2007). A l'inverse, une entrée massive de Ca^{2+} est à l'origine d'une activation de la PP1 ou protéine phosphatase 1 qui déphosphoryle KKC2 et donc « l'inactive ». De ce fait, suite au TC, il semblerait qu'il existe un « cercle vicieux » entre l'excitotoxicité qui augmente le flux de calcium dans les cellules, la perte d'interneurones PV qui lève l'inhibition dans

l'hippocampe et donc mène à une hyperexcitabilité des réseaux et enfin une activation de cascades cellulaire inactivant KCC2 dans les cellules restantes.

Sur le plan pré-clinique, plusieurs études se sont intéressées au rétablissement de la balance NKCC1/KCC2 pour alléger les conséquences fonctionnelles du TC. Pour cela, différentes études ont utilisé un inhibiteur spécifique de NKCC1 : la bumétanide (Goubert et al., 2019; Tessier et al., 2023). Ces études ont montré que l'administration de bumétanide dans la semaine suivant le CCI dans un modèle murin de TC permettait de prévenir l'apparition des troubles dépressifs chez ces animaux, mettant en avant le potentiel prophylactique de la bumétanide dans l'apparition des troubles neuropsychiatrique post-traumatiques (Goubert et al., 2019). Outre le rétablissement de la balance NKCC1/KCC2, il semblerait également que la bumétanide permettent la survie des interneurones PV dans l'hippocampe (Tessier et al., 2023)[1]. Enfin, ces travaux ont été confirmés par le dosage de KCC2 dans les exosomes sanguines mettant en évidence une perte de KCC2 chez dans un modèle murin de TC par CCI (Impact cortical contrôlé) et la prévention de la perte de KCC2 dans ces exosomes grâce au traitement par bumétanide. Ces données mettent en avant non seulement le potentiel thérapeutique de la bumétanide dans la prévention des troubles post-traumatique mais également que KCC2 serait un biomarqueur puissant du suivi post-traumatique (Caccialupi et al., 2025)[2].

Conséquence du TC sur les rythmes cérébraux

1. Les rythmes cérébraux au sein de l'hippocampe en situation physiologique

Nous avons vu au travers de ce manuscrit que l'hippocampe est largement impliqué dans différents processus mnésiques. Ces processus sont dépendants d'une activité neuronale concertée formant de véritables réseaux travaillant de concert. Cette activité de réseaux génère alors des vagues d'activité neuronales spécifiques mesurable par EEG ou grâce à des enregistrement intracérébraux *in-vivo* des potentiels de champs locaux ou LFP *pour Local Field Potentiel.*

Au cours de ma thèse je me suis intéressée à l'évolution de ces rythmes cérébraux hippocampiques après un TC. Ainsi, dans cette partie j'aborderai brièvement les rythmes cérébraux physiologiques de l'hippocampe puis j'aborderai l'impact d'un TC sur le fonctionnement de ces réseaux

L'organisation lamellaire et son circuit définit font de l'hippocampe une structure particulièrement intéressante dans l'études des oscillations cérébrales. Il présente différents types de rythmes, les principaux étant ***(Tab 5)***:

- Les rythmes delta (δ : 1-4 Hz), rythme lent associé au sommeil ou à un état de conscience profondément altéré.

[1] Cf. Annexe 1
[2] Cf. Annexe 2

- Les rythmes thêta (θ : 5-8 Hz) associé à l'apprentissage de nouvelles informations (Colgin, 2013).
- Les rythmes gamma (γ : > 30 Hz)
- Les sharp wave ripples (SWR) (Hammond, 2015) associés à la consolidation mnésique et au stockage de l'information à long terme au niveau cortical (Buzsáki, 1989, 1996; Káli and Dayan, 2004). Ils sont également impliqués dans des phases du sommeil. Pour faciliter la lecture, ces rythmes ne seront pas développés ici puisque mon étude je ne me suis pas intéressée à la mesure de ces SWR lors de mes travaux.

Rythme	Delta 1-4 Hz	Thêta 5-8 Hz	Alpha 9-12 Hz	Gamma > 30 Hz
Etat de conscience associé	Sommeil profond	Apprentissage	Eveil yeux fermé	Excitation, encodage et rappel de la mémoire
Oscillations				

Tableau 5 : Les différents rythmes cérébraux et leurs caractéristiques principales.

De manière générale, ces oscillations cérébrales se retrouvent également dans le néocortex et leur activité conjointe avec les rythmes hippocampiques sont impliqués dans la consolidation de la mémoire (Butler and Paulsen, 2015). En effet, chacun de ces rythmes est associé à des comportements différents (Buzsaki, 2006) et sous-tendus par des mécanismes et une activité neuronale spécifique.

Le rythme thêta

Les **oscillation thêta** (Buzsáki, 2002) forment des ondes sinusoïdales de basse fréquence répandue dans l'ensemble de l'hippocampe. Ces ondes thêta sont associées à l'exploration active ainsi qu'à une phase précise du sommeil : le sommeil à mouvement oculaire rapide aussi connu sous le nom sommeil paradoxal ou REM sleep pour *Rapid Eye Movement* en anglais. Ces oscillations ne sont pas limitées à l'hippocampe puisqu'on les retrouve également dans différentes aires corticales et sous-corticales (Jones and Wilson, 2005).
Chez le rongeur, ces rythmes sont particulièrement bien étudiés car relativement aisément visualisables. La perte de ces oscillations thêta suite à des lésions du septum médian laisse à penser que cette région est impliquée dans la genèse de ces rythmes particuliers (Green and Arduini, 1954).

Si l'on s'intéresse plus en détail à l'organisation de ces oscillations thêta, il se trouve que les systèmes GABAergiques du septum médian sont à l'origine de leur genèse. Pour cela, ces cellules cibles spécifiquement le GD ainsi que le CA3 et les interneurones de CA1 de l'hippocampe (Freund and Antal, 1988). Cette activité spécifique est à l'origine d'une désinhibition des cellules pyramidales des cornes de Amon qui vont alors elles-mêmes décharger de façon rythmique : c'est l'oscillation thêta. Ces interneurones expriment la Parvalbumine (PV+) ainsi que des canaux activés par hyperpolarisation (HCN), renforçant leur rôle dans la génération du rythme (Varga et al., 2008)

Toutefois, la production du rythme thêta repose sur des interactions complexes entre plusieurs types d'interneurones hippocampiques. Les interneurones du septum projettent sur diverses sous-populations d'interneurones, qui déchargent de manière différenciée au sein du cycle thêta (Freund and Antal, 1988; Somogyi et al., 2014). Par exemple, les interneurones en panier PV+ déchargent préférentiellement en début de cycle, au moment où les cellules de lieu s'activent, tandis que les interneurones à somatostatine (SST) OLM, qui ciblent les dendrites des cellules pyramidales, déchargent plus tard dans le cycle (Varga et al., 2012). Cette distribution temporelle suggère alors une régulation différenciée de l'excitabilité neuronale et de la dynamique des circuits hippocampiques.
Les rôles fonctionnels de ces interneurones ont été confirmés par des études d'inactivation ciblée chez l'animal. L'inhibition des interneurones PV+ entraîne une augmentation précoce de l'activité des cellules de lieu, correspondant aux phases tardives des oscillations thêta. À l'inverse, l'inactivation des interneurones SST entraîne une augmentation de la décharge des cellules de lieu aux phases précoces du cycle thêta (O'Keefe and Recce, 1993; Royer et al., 2012). Ces résultats suggèrent que les interneurones PV+ participent à la sélection des cellules de lieu actives pendant le rythme thêta, tandis que les interneurones SST jouent un rôle dans la mise à jour de la représentation spatiale de l'animal en fonction du contexte.

De plus, différents mécanismes sous-tendent la génération et la stabilisation du rythme thêta. L'inhibition exercée par les interneurones est un élément fondamental. Ainsi, outre l'inhibition GABAergique, des mécanismes glutamatergiques jouent également un rôle dans la production du rythme thêta.
En effet, les courants excitateurs sont indispensables pour maintenir ces oscillations (Kamondi et al., 1998). Une étude a montré que l'inactivation des interneurones n'empêchait pas la décharge des cellules de lieu en dehors de leur champ, suggérant que l'activation de ces cellules repose également sur des apports excitateurs. Par ailleurs, les propriétés intrinsèques des neurones pyramidaux influencent aussi le rythme thêta : les canaux HCN1, impliqués dans la régulation du potentiel membranaire, semblent favoriser la production de ce rythme (Hu et al., 2002).

Enfin, bien que le septum médian soit un acteur central de la génération du rythme thêta, des études in vitro ont montré que l'hippocampe est capable de produire ces

oscillations de manière autonome, suggérant l'existence de mécanismes locaux de génération du rythme (Girardeau, 2023).

Les rythmes gamma

Les oscillations gamma (30-100 Hz) sont particulièrement représentées dans la formation hippocampique où on suppose qu'elles participent à l'encodage et au rappel des informations mises en mémoire (Bragin et al., 1995). Dans le néocortex, les informations sensorielles sont à l'origine de la genèse des rythmes gamma et ces ondes sont impliquées dans différentes fonctions motrices et cognitives. En revanche, ce phénomène reste à élucider dans l'hippocampe (Stumpf, 1965) mais ont été mesurées *in vivo* au sein du DG et des CA1 et CA3 de l'hippocampe (Csicsvari et al., 2003).

Les oscillations gamma sont généralement divisée en 3 sous-groupes : les gammas lents situés aux alentours de 30 Hz, les gammas médians d'environ 80Hz et les hauts gammas avoisinant les 100 Hz (Buzsáki and Wang, 2012). Ces rythmes gammas sous-tendent alors différentes fonctions au sein de l'hippocampe et sont associées à des comportements spécifiques (Bieri et al., 2014). Il semble co-exister 2 générateurs d'ondes gamma au sein de l'hippocampe. La première est extra-hippocampique et requiert l'action du cortex entorhinal comme le suggère les études de Bragin qui met en évidence suite à l'ablation du cortex entorhinal une disparition des bandes « gamma médian » du DG et à l'inverse une augmentation de l'activité gamma dans le CA1 (Bragin et al., 1995). Le second, quant à lui, ne nécessite pas d'intervention de structure externes et génère l'activité gamma directement au sein des CA1 (Pietersen et al., 2014) et CA3 de l'hippocampe. Enfin, il a récemment été découvert que le subiculum est également capable de générer ses propres oscillations gamma dans un modèle *in vitro* isolé (Jackson et al., 2011).

Contrairement aux ondes thêta qui sont relativement stables dans l'hippocampe, les ondes gamma se propagent en bursts, intervenant à des phases précises de l'oscillations thêta permettant ainsi de recruter des assemblées neuronales (Canolty et al., 2006; Lisman and Idiart, 1995). Ces ondes participent donc à la synchronisation de ces assemblées neuronales lors d'une tâche hippocampique.

En effet, la liaison de différentes informations contextuelles repose sur une corrélation temporelle de l'activité des cellules qui codent pour ces informations. Ainsi, le rôle principal des oscillations gamma serait de favoriser, de potentialiser cette corrélation en inhibant spécifiquement les autres assemblées neuronales qui seraient susceptibles de décharger au même moment. De ce fait, la driving force principale des ondes gamma réside dans la genèse de potentiel post-synaptiques inhibiteurs (PPSI) dans les cellules pyramidales hippocampiques (Colgin and Moser, 2010; Soltesz and Deschênes, 1993).

Les fonctions des ondes gammas sont variées. En effet, elles sont notamment impliquées dans :

- Le groupage dynamique des informations
- Le routage dynamique des informations

Le rôle des oscillations gamma dans le **groupage dynamique** a été mis en évidence en réponse au « problème de liaison » de l'information développé dans les années 1980. En effet, la réception de stimuli complexes nécessite le couplage d'informations complexes et disparates représentant différents aspects du stimulus. Par exemple pour suivre un ballon en vol, différentes informations sont encodées : la forme, la couleur et la direction du ballon. La question du « problème de liaison » était alors comment ces informations sont-elles alors regroupées pour permettre une perception cohérente (von der Malsburg, 1995). Or, en 1989, Wolf Singer a mis en évidence chez le chat anesthésié une synchronisation des oscillations gamma ***(Fig 20)*** lorsqu'un même stimulus visuel passait dans différents champs du cortex visuel primaire. A l'inverse, lorsque deux stimuli différents étaient présentés, les mêmes cellules s'activaient mais les oscillations gamma dans ces champs respectifs étaient désynchronisées (Gray et al., 1989).

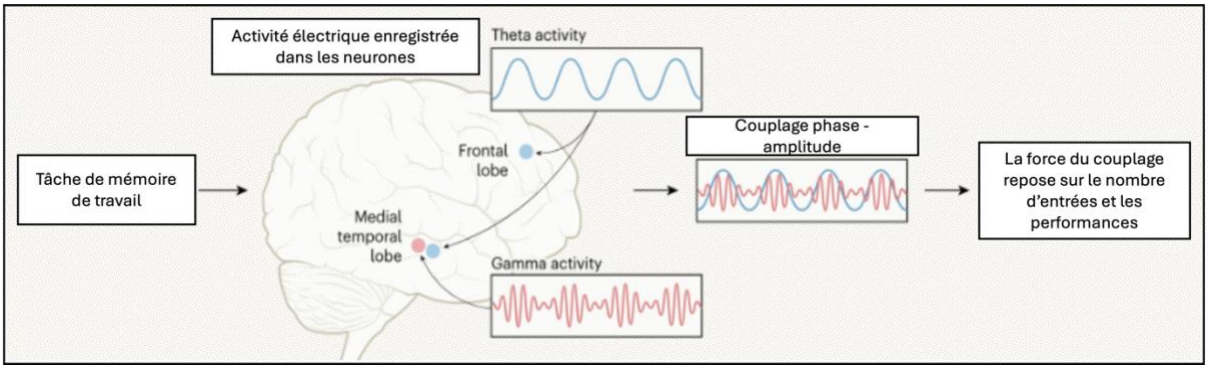


Figure 20 : Couplage des oscillations thêta et gamma.

Lors de l'apprentissage, dans une tâche de mémoire de travail, un couplage se fait entre les oscillations thêta et gamma au niveau hippocampique. Ce couplage dynamique de l'information permet de renforcer la cohérence entre plusieurs stimuli et la mise en mémoire. *Adapté de (Daume et al., 2024)*

Une autre hypothèse quant au rôle des oscillations gamma repose sur la communication neuronale par la cohérence neuronale : c'est le **routage dynamique**. Selon cette hypothèse, les ondes gamma favorisent la communication entre différentes régions cérébrales en faisant coïncider les états d'hyper et d'hypoexcitabilité. Ce phénomène a également été décrit au sein de l'hippocampe. Ainsi, une étude menée chez le rat libre de mouvement a montré une cohérence entre l'activité neuronale de CA1 et de ses deux inputs principaux : CA3 et le cortex entorhinal médian (CE). Les auteurs observaient alors spécifiquement une association de gammas lents entre CA3 et CA1 et de gammas rapides entre CA1 et le CE (Colgin et al., 2009).

Ainsi, pris dans leur ensemble ces informations mettent en avant l'importance des différents rythmes cérébraux dans les fonctions cognitives et mnésique et font intervenir des circuits spécifiques hautement interconnectés. Aussi, comment ces réseaux sont-ils affectés suite au TC ?

2. Les rythmes cérébraux au sein de l'hippocampe en situation pathologique

Après un TC les séquelles fonctionnelles peuvent être sévères et perdurer pendant plusieurs années après l'incident. Des études, suggèrent que les altérations de la connectivité neuronale provoquées par un TC influencent les oscillations cérébrales. Cette hypothèse est renforcée par des données démontrant que le TC modifie les rythmes cérébraux, aussi bien chez l'humain que dans des modèles animaux (Rapp et al., 2015)

Dans les études menées sur les rongeurs, une réduction marquée de la puissance des ondes alpha, bêta, delta et thêta a été observée après une lésion mécanique (Paterno et al., 2017). Bien que la plupart de ces diminutions reviennent à des niveaux de base en quelques minutes ou heures, certaines, comme la baisse de la puissance thêta, peuvent persister jusqu'à 8 à 10 semaines après le traumatisme (Fedor et al., 2010).

Une réduction prolongée des ondes thêta s'accompagne d'autres anomalies neurophysiologiques. Dans le CA1 de l'hippocampe on observe des altérations des mécanismes d'excitation et d'inhibition ainsi qu'une diminution de la potentialisation à long terme (LTP), pouvant s'étendre sur plusieurs jours, voire plusieurs semaines après la blessure (Schwarzbach et al., 2006).

Chapitre 3 : le résumé

L'hippocampe constitue la structure d'intérêt de ma thèse car elle est impliquée dans des processus divers tels que la **mémoire ou la régulation de l'humeur.**

Il est composé de **2 parties distinctes** :

- Les structures parahippocampiques (para-subiculum et cortex entorhinal (CE))
- Les structures hippocampiques « à proprement dit » (gyrus denté (GD), Cornes de Amon 1 à 3 (CA) et le subiculum).

L'hippocampe est une structure présentant de **nombreuses connexions** intra hippocampiques formant une **boucle tri synaptique** où le CE qui reçoit les informations sensorielles contacte le GD via **la voie perforante**. Le GD contacte le CA3 via ses **fibres moussues** et ce dernier contacte à son tour le CA1 ipsilatéral via **les collatérales de Schaffer** et le CA3 et le CA1 controlatéral via **les fibres commissurales**. Enfin, la voie de sortie principale de l'hippocampe se fait par le subiculum qui reçoit ses afférences du CA1.

L'hippocampe est une structure impliquée dans un grands nombre de **fonctions distincte**s. Il est notamment impliqué dans les fonctions suivantes :

- Apprentissage et mémoire
- Navigation spatiale
- Régulation des émotions
- Neurogenèse adulte

Lors d'un TC, on observe une altération du fonctionnement du réseau hippocampique avec notamment **une hyperexcitabilité** associée à une **perturbation des voies inhibitrices** de l'hippocampe. L'inhibition hippocampique implique un type cellulaire particulier les **interneurones** qui forment une vaste famille cellulaire qui se distingue par **sa morphologie, le type de contact** qu'elles émettent **et les marqueurs protéiques** qui leur sont associés.
Durant ma thèse je me thèse je me suis intéressée à un sous type spécifique : les interneurones à **Parvalbumine (PV)** largement représentés dans l'hippocampe et les principaux synthétiseurs du neurotransmetteur (NT) **GABA**.

La GABA est le principal NT inhibiteur du SNC. Il contact **2 types de récepteurs** : métabotropique $GABA_B$ et ionotropiques **$GABA_A$**. Ces derniers sont **régulés par l'homéostasie du chlore** qui repose sur la régulation du gradient de concentration de l'ion via des co-transporteurs au chlore (CCC). Dans le cerveau ces CCC majoritaires sont **NKCC1** responsable de l'**influx de chlore** dans la cellule et **KCC2** principal **extrudeur.**
Après un TC, on observe une dérégulation de l'homéostasie du chlore avec notamment une **perte de KCC2** qui mène alors à l'**accumulation** de chlore intracellulaire changeant la polarité de la **réponse GABAergique** qui devient alors **dépolarisante.**

L'hippocampe est également impliqué dans la **genèse des oscillations cérébrales** tels que les **rythmes thêta** impliqué dans **mémorisation** et les **rythmes gamma** impliqué dans **l'encodage et la cohérence neuronale.** En situation pathologique ces rythmes sont affectés dans l'hippocampe et leur perturbation est corrélée avec les déficits mnésiques observés chez les animaux lésés.

Contexte et hypothèse de travail

Le TC est à l'origine de l'apparition de nombreuses pathologies telles que des troubles moteurs, neurologiques et neuropsychiatriques. L'apparition de ces troubles est assujettie à un décours temporel long, qui constitue l'une des complexités majeures du TC. Ces troubles peuvent prendre différentes formes telles que des déficits mnésiques, une impulsivité et l'apparition de troubles anxieux. Par ailleurs, ces troubles sont associés à des atteintes cellulaires et moléculaires menant à des réarrangements des réseaux neuronaux impliqués dans ces pathologies.

Spécifiquement, de nombreuses études mettent en avant l'importance de l'altération de la neurotransmission GABAergique dans l'apparition de ces syndromes. Ainsi, ces atteintes GABAergiques se manifestent par différents processus allant de la mort d'une sous-population d'interneurones responsables d'un affaiblissement de la régulation de l'excitabilité neuronale dans certaines structures clés telles que l'hippocampe neurogenèse adulte. Cette dérégulation de la réponse GABAergique fait d'une atteinte spécifique de l'homéostasie des ions chlorure modifie la polarité de la réponse GABAergique ; renforçant ainsi une hyperexcitabilité ambiante des réseaux neuronaux. Cette homéostasie du chlorure est sous-tendue par des co-transporteurs que sont NKCC1 et KCC2 dont l'équilibre est affecté après un TC. On observe alors une perte de KCC2 principale extrudeur du chlorure de la cellule ce qui change le potentiel d'équilibre de l'ion.

On sait aujourd'hui que chez l'Humain, hommes et femmes ne présentent pas la même vulnérabilité face à chacun des syndromes cités précédemment. En effet, 60 % des études sur le rétablissement après un TC modéré indiquent que les femmes présentent une résolution plus lente des symptômes post-contusif, des symptômes émotionnels plus graves et de manière global un rétablissement plus faible que les hommes.

Néanmoins, la grande majorité des études pré-clinique sur le sujet ont été menées exclusivement chez le mâle.

Ainsi, une question fondamentale se pose : Quid des femelles ?

Dans ce contexte, nous nous intéressons aux conséquences du TC chez le mâle et la femelle et postulons que ces atteintes prennent des formes différentes entre les sexes. Ainsi, mon travail de thèse s'est porté sur la mise en évidence de symptômes post-traumatiques spécifiques entre mâles et femelles et sur la possibilité que ces atteintes soient sous-tendues par des mécanismes distincts.

Résultats

Article:
Sex specific decoupling of PV-interneuron survival and behavioral outcome following traumatic brain injury

Amandine CONSUMI [1]; Jérôme LAURIN [1,2]; Christophe PELLEGRINO [1]; Michael Schaefer[4] and Claudio RIVERA [1,3]

Discussion

On fait parfois référence au TC comme d'une « épidémie silencieuse » (Peeters et al., 2015) du fait de l'invisibilité immédiate de la plupart des symptômes associé et d'un sous diagnostic probant de la pathologie. Pourtant, cette pathologie est à l'origine de séquelles physiques, neurobiologiques et neuropsychiatriques à long terme potentiellement dévastatrices.

L'une de ses caractéristiques majeures repose sur la pluralité des lésions possibles et des séquelles possibles. En effet, ces dernières sont non seulement évolutives dans le temps mais dépendent également de la cause du traumatisme. Enfin, d'autres facteurs souvent négligés sont à considérer tels que l'âge et le sexe du sujet. Aussi, sa prise en charge est un véritable enjeu de santé publique.

Au cours de ma thèse, je me suis intéressée à ces différences liées au sexe dans l'apparition des troubles cognitifs post-traumatiques dans un modèle murin de TC, le CCI (Impact cortical contrôlé). J'ai pu mettre en évidence que malgré des atteintes similaires après un TC telle qu'une perte des interneurones à Parvalbumine (PV) dans l'hippocampe, les phénotypes comportementaux associés à chacun des deux sexes après un TC ne sont pas les mêmes et que l'expression de ces phénotypes dépendrait de manifestations neurobiologiques distinctes.

I. Validité et limites du modèle

L'une des étapes essentielles à mon travail fut le choix du modèle et donc d'en connaître les points forts mais également les limites. Dans l'introduction de ce manuscrit j'ai abordé la diversité des modèles existants de TC, évoquant d'une part les modèles *in vitro* et d'autres part les modèles *in vivo*.

Ces derniers tendent à reproduire le plus fidèlement possibles les lésions observées lors d'un TC chez l'Humain. Mon choix s'est porté vers le modèle CCI présentant divers avantages techniques comme sa forte reproductibilité grâce au contrôle fin d'un ensemble de paramètres du traumatisme (vitesse, profondeur et temps d'impact) et son taux de survie élevé (100% de survie lors de ma thèse : 120 animaux au total avec 60 CCI et 60 SHAM). Par ailleurs, sur le plan des lésions observées, ce modèle est particulièrement fiable, avec des présentations cliniques communes aux TC humains comme la présence d'œdèmes cérébraux cytotoxiques et vasogéniques initiant une réponse inflammatoire (Schuhmann et al., 2003). Il est également à l'origine de lésions physiopathologique caractéristiques du TC telles que les lésions axonales diffuses (LAD) l'inflammation et la

mort neuronale mais également d'atteintes comportementales avec l'apparition de déficits mnésiques et cognitifs. Dans notre modèle on observe des atteintes neurologiques comme l'Épilepsie post-traumatique (EPT) pour une faible proportion des animaux (Hunt et al., 2009; Kourdougli et al., 2017), mnésiques (Darwish et al., 2012; Tessier et al., 2023) mais également « psychiatriques » (Goubert et al., 2019). De ce fait le CCI constitue un modèle pertinent pour l'étude des conséquences morpho-fonctionnelles des traumatismes.

Néanmoins, malgré l'analogie non négligeable entre les conséquences du CCI et les présentations cliniques du TC chez l'Humain, il n'en reste pas moins un modèle et ne peut donc en aucun cas représenter parfaitement la pathologie. Par exemple, les TC sont principalement rencontrés lors d'accidents de la voie publique (AVP) chez l'adulte ou lors de maltraitance et de chutes chez le jeune enfant et le sujet âgés. Par essence, ces causes sont associées à des traumatismes multiples non reproductibles chez l'animal. De plus, l'études des troubles cognitifs et neuropsychiatriques tels que ceux auxquels je me suis intéressée durant ces années de thèse sont difficiles à évaluer chez l'animal puisque divers facteurs ne sont pas quantifiables comme l'impact psychosocial fortement mis en avant dans les études humaines. De plus, la procédure se fait après craniotomie afin de s'absoudre du risque de fracture du crâne, ce qui n'est donc pas le cas chez l'Humain et ce qui réduit entre autres choses les complications liées à l'œdème cérébral en laissant une fenêtre d'expansion pour le tissu.

Afin de respecter les directives liées à l'expérimentation scientifique animale, l'ensemble des pratiques chirurgicales des CCI est réalisé sous anesthésie générale et l'analgésie est contrôlée tout le long du suivi post-opératoire. Or, l'utilisation d'anesthésie gazeuse et spécifiquement de l'isoflurane est associée à une réduction de certains évènement physiopathologiques comme l'excitotoxicité en limitant l'influx de calcium médié par les récepteurs glutamatergiques NMDA. Ces effets ont notamment été mis en évidence par Bickler dans un modèle d'ischémie sur tranche corticale chez le rat (Bickler et al., 1994). Néanmoins, on notera que ces effets sont longs à se mettre en place tandis que la chirurgie est courte de l'ordre de 15 min par animal, limitant au maximum l'impact de ces anesthésiants sur mes animaux.

Dans l'ensemble, il n'existe donc pas de modèle parfait permettant de mimer la pathologie humaine ; cette dernière étant déjà très variable tant sur le plan de la présentation clinique que de la population touchée ou des séquelles qui lui sont attribuées. Néanmoins, certains modèles comme le CCI permettent de s'en approcher le plus fidèlement possible afin d'étudier les conséquences neurobiologiques de ces traumatismes et d'en appréhender la variabilité.

II. Altération du système GABAergique et perte d'interneurones PV

Il est établit que la neurotransmission GABAergique est altérée après un TC (Santhakumar et al., 2001b; Tessier et al., 2023). Ces altérations peuvent résulter de différents processus.
Tout d'abord, une atteinte directe des récepteurs $GABA_A$ dont les sous-unités changent après un traumatisme. Précisément, les sous-unité $\alpha 1$ et $\gamma 2$ qui sont des sous-unités impliquées dans les courants GABA phasique sont déplétés après un TC comme mis en évidence par Raible et ses collaborateurs dans un modèle de FPI (Guerriero et al., 2015b; Raible et al., 2012). Ces modifications favorisent l'hyperexcitabilité du réseau étant à l'origine de crises d'épilepsies dans d'autres modèles et est également associé à l'apparition de troubles cognitifs.

Parallèlement aux atteintes des sous-unités du récepteur GABAergique, la réduction de l'inhibition GABAergique résulte également d'une altération de l'homéostasie du chlorure. En effet, comme évoqué dans l'introduction, consécutivement au TC, la perte de KCC2 perturbe l'homéostasie du chlorure, inversant la polarité de la neurotransmission GABAergique. Ainsi, le GABA, hyperpolarisant, devient alors, dans certains cas dépolarisant (Payne et al., 2003; Rivera et al., 1999, 2004).

De façon assez surprenante, dans notre étude, suite au TC nous avons pu mettre en avant un autre type de dérégulation de cette homéostasie du chlorure : la sur-expression de NKCC1 chez les femelles. En effet, dans mon étude, nos analyses par WB n'ont pas mis en évidence une perte de KCC2 chez les femelles impactées mais une augmentation de l'expressions de NKCC1. Ainsi, chez la femelle comme chez le mâle on observe une dérégulation de l'homéostasie du chlorure en faveur d'un GABA dépolarisant pathologique. Cependant, ces données laissent alors supposer que des phénomènes sont sous-tendus par des processus distincts en fonction du sexe.
On pourrait émettre l'hypothèse que ce dimorphisme sexuel observé dans le réarrangement des co-transporteurs au chlorure serait le résultat de processus développementaux spécifiques. En effet, à l'état développemental, la maturation de NKCC1 et KCC2 est dépendante du sexe. Ainsi, les femelles expriment non seulement un plus gros « pool » de KCC2 disponible mais également une maturation plus précoce de ce dernier menant à une maturation précoce des réseaux inhibiteurs dans le cerveau chez la femelle (Murguía-Castillo et al., 2013; Perrot-Sinal et al., 2007). Cet effet « pool » dépendant est d'ailleurs largement suggéré par un article d'Uvarov et collaborateurs en 2011 qui associait l'hyperexcitabilité neuronale avec le statut hétérozygote des animaux pour la sous-unité KCC2b.

Enfin, un autre processus impliqué dans la réduction de l'inhibition GABAergique observée dans l'hippocampe correspond cette fois à la mort neuronale et spécifiquement à une déplétion en interneurones PV. Durant ma thèse, j'ai mis en évidence une perte des interneurones PV dans le gyrus denté de l'hippocampe chez les mâles traumatisés. Ces données sont cohérentes avec les résultats obtenus dans d'autres études, puisque on observe chez l'homme et dans des modèles murins, une perte d'interneurones exprimant la Parvalbumine dans l'hippocampe après un TC, aussi bien du côté de la lésion que du côté opposé (Goubert et al., 2019; Tessier et al., 2023). Ici, j'ai également observé une perte des interneurones PV dans le CA1 de l'hippocampe et ce de façon plus prononcée chez les femelles tandis que ces dernières présentaient moins de déficits fonctionnels comparé à leurs homologues mâles. Or, on sait que les interneurones PV, qui sont les principaux synthétiseurs de GABA dans l'hippocampe sont particulièrement sensibles au stress et présentent des réponses différentes face à ce stress en fonction du sexe (Woodward and Coutellier, 2021). Ces interneurones sont les principaux régulateurs de la balance excitation/ inhibition (E/I) dans le cerveau, une balance essentielle dans la régulation de l'humeur, la cognition et le traitement des informations (Caballero et al., 2021). L'une des caractéristiques des PV est leur processus de maturation très long (puisque ces interneurones continue à maturer jusqu'à l'âge adulte) et dimorphique. Chez la femelle, cette maturation est sous-tendue par les œstrogènes tandis qu'elle implique le BDNF chez le mâle (Du et al., 2018; Wu et al., 2014) et on observe une plus grande arborisation dendritique chez les femelles. Par ailleurs Wang et collaborateurs ont également mis en évidence que les processus d'apprentissage dans le CA1 de l'hippocampe étaient également différents en fonction du sexe. En effet, dans leur étude sur tranche coronale aigue chez le rat, les auteurs ont mis en évidence que dans le CA1, la potentialisation à long terme (LTP) est dépendante des récepteurs aux œstrogènes ERα/β et responsable d'un seuil d'activation de la potentialisation plus élevée chez les femelles (Wang et al., 2018). Enfin, le récepteur ERβ serait impliqué dans la plasticité des interneurones PV hippocampique.

Dans ce contexte, on peut supposer que lors du TC, les femelles pourraient compenser la perte de KCC2 membranaire grâce à cet « avantage développemental » et que NKCC1 serait plus sensible chez ces dernières contrairement aux mâles où KCC2 serait perturbé en priorité. De plus, on pourrait postuler ici que chez les femelles souffrant de TC, les hormones féminines (Gölz et al., 2019; Hojo and Kawato, 2018; Rigon et al., 2016) jouerait un rôle dans la plasticité post-traumatique. Ainsi, malgré une perte neuronale plus importante chez ces dernières, des processus de compensation pourrait permettre une meilleure récupération fonctionnelle. Ces systèmes de compensation pourraient inclure l'effet neuroprotecteur connu des œstrogènes et de la progestérone sur le tissu mais également une compensation plastique grâce à la densité élevée de l'arborisation et des contacts synaptiques chez la femelle. Pour répondre à ces questions, dans le futur, on pourrait alors envisager de s'intéresser spécifiquement à ces contacts synaptiques entre

mâles et femelles après un TC et également proposer un protocole de suivi du cycle ovarien chez la femelle.

III. Les troubles neuropsychiatriques

Un dimorphisme sexuel des atteintes neuropsychiatriques

Il existe une disparité sexuelle dans l'apparition de troubles psychiatriques post-traumatique. En effet, chez l'Humain, les hommes sont plus souvent diagnostiqués de troubles neurodéveloppementaux tels que la schizophrénie, les troubles du spectre autistique ou encore des trouble du déficit de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) (Cyr et al., 2002; McCarthy and Wright, 2017) tandis que les femmes sont plus généralement diagnostiquées avec des troubles de l'humeur aussi parfois appelés « troubles affectifs » tels que la dépression, l'anxiété et les syndromes post-traumatiques (SPT) (Altemus, 2006; Altemus et al., 2014; Hankin, 2009).

Durant ma thèse, je me suis intéressée à cette dichotomie face à l'apparition de troubles neuropsychiatriques après un TC. Pour cela, j'ai soumis des souris C57Bl6 mâles et femelles à différents tests d'anxiété : l'EPM et l'OFT. Ici, j'ai pu mettre en évidence que mâles et femelles présentaient des réponses distinctes dans ces deux tests. En effet, les mâles TC ont une latence plus grande à entrer dans la zone centrale de l'OFT suggérant une anxiété exacerbée chez ces derniers mais passaient plus de temps à explorer cette « zone de danger » comparativement avec leurs homologues SHAM. Ces données sont cohérentes avec celles obtenues dans des études précédentes (Goubert et al., 2019) et suggèrent cette fois une altération des comportements d'exploration chez la souris mâle impactée et associe cette hyper-exploration à une levée des systèmes de défense chez ces animaux (Stemper et al., 2015). En revanche, chez la femelle, on observe cette fois un profil de réponse différent puisque ces dernières ne présentaient pas de différence de comportement avec les SHAM dans l'OF. A l'inverse, elles présentaient cette fois une tendance à passer plus de temps dans les bras ouverts de l'EPM à l'inverse de leurs homologues mâles. Des résultats généralement associés à une diminution de l'anxiété (Tucker et al., 2017). Pour autant, plusieurs études mettent en avant une augmentation de l'impulsivité chez ces animaux plutôt qu'une réduction de l'anxiété (Cryan and Holmes, 2005).
De la même manière, lors des tests de Barnes, évaluant les capacités cognitives chez nos animaux, les femelles TC présentaient de meilleure performances que les mâles TC suite à la première semaine d'entraînement, tandis qu'elles présentaient ensuite des performances diminuées suite à la seconde phase d'entrainement. Or, il se trouve que lors de la première semaine, le test de Barnes permet de tester spécifiquement la capacité d'apprentissage des animaux. Ce type de tâche repose sur l'utilisation d'indices visuels et

le repérage dans l'espace qui sont des phénomènes impliquant majoritairement l'hippocampe. En revanche, lors de la deuxième phase de test, on test cette fois la flexibilité cognitive de nos animaux, c'est-à-dire la capacité à adapter leur comportement et leur réponse face à un nouvel environnement. Ce type de comportement est cette fois sous-tendu par une autre région cérébrale : le cortex pré-frontal (CPF) (Hamilton and Brigman, 2015).

Les processus liés à l'impulsivité, ainsi que la flexibilité cognitive étant deux phénomènes sous-tendus par le CPF ; et semblant être plus sensibles chez la femelle traumatisée ; on pourrait ici supposer que les effets du TC sont à l'origine de symptômes générés par des structures différentes entre les deux sexes à savoir des symptômes principalement hippocampiques chez le mâles et pré-frontaux chez la femelle.

Ainsi, pour un même traumatisme cérébral, les différences entre mâles et femelles au niveau du métabolisme cérébral, de la réponse immunitaire et hormonale ainsi que des variations intrinsèques dans la connectivité de certaines régions cérébrales pourrait contribuer à des vulnérabilités distinctes de certaines régions cérébrales.

Dans ce contexte il serait alors intéressant de s'intéresser aux fibres de connexions entre l'hippocampe et le CPF mais aussi à la survie des interneurones à Parvalbumine de cette région.

Lien avec une autre structure critique dans les troubles neuropsychiatrique : le cortex pré-frontal (CPF)

Le cortex pré-frontal est impliqué dans les fonctions de haut niveau comme les fonctions exécutives et est fortement connecté avec l'hippocampe. Aussi, une perturbation de la communication PFC-hippocampe est associée à plusieurs pathologies neuropsychiatriques telles que la schizophrénie et serait l'une des composantes de leur physiopathologie (Sigurdsson and Duvarci, 2016).
Chez l'Humain, le CPF est une structure complexe et hétérogène subdivisée en différentes régions incluant le CPF dorso-latéral (dlCPF) le CPF ventrolatéral (vlCPF), le cortex orbitofrontal antérieur (aCOF) ainsi que l'aire 10 de Brodmann aussi appelée le pôle frontal. Par ailleurs, on y associe également le COF postérieur ainsi que le cortex cingulaire antérieur bien qu'ils se distinguent sur le plan architectonique par la présence d'une couche granulaire absente dans les autres structures (Haber et al., 2022). Chez le primate, les structures dorsolatérales sont largement associées aux fonctions cognitives telles que le contrôle exécutif, l'attention et la mémoire de travail tandis que les subdivisions ventro-médiales (ou orbitomédiales) sont quant à elles impliquées dans la régulation émotionnelle et motivationnelle (Fuster, 2015; Koenigs and Grafman, 2009).
Enfin, une autre structure a également été associée à ce groupuscule grâce aux données d'imagerie lors de tâche de prise de décision : le CPF ventro-médian (vmPFC) et connu

pour son implication dans diverses pathologies comme les troubles de l'anxiété et de l'humeur (Janowski et al., 2013; Myers-Schulz and Koenigs, 2012).

Chez le rongeur, le CPF est subdivisé en CPF médian (mCPF), latéral (lCPF) et orbitofrontal (OF). Le mCPF peut être subdivisé en sous-régions comprenant le cortex cingulaire antérieur (ACC), de l'infralimbique (IL) et le prélimibique (PrL). De même, l'OF est par convention subdivisé en composantes médiale (MO), ventrale (VO) et latérale (LO) ainsi que le cortex insulaire agranulaire (AI) (Hamilton and Brigman, 2015). Des études de lésions ont montré que le mPFC chez le rongeur est impliqué dans les fonctions cognitives attribuées au CPF du primate, notamment la mémoire de travail, les processus attentionnels et la régulation des réponses émotionnelles (Kesner and Churchwell, 2011; Vertes, 2006). Il existe également des preuves qui appuient une distinction plus générale entre le mCPF dorsal, qui est impliqué dans les fonctions cognitives, et le mCPF ventral qui est plus impliqué dans les comportements émotionnels (Heidbreder and Groenewegen, 2003). En se basant sur les rôles fonctionnels ainsi que les connexions anatomiques des différentes subdivisions du mCPF il est supposé que le mCPF dorsal du rongeur présente des caractéristiques de CPF dorsolatéral du primate alors que le mCPF ventral est plus semblable au CPF orbitomédial (Hoover and Vertes, 2007; Uylings and van Eden, 1991).

De nombreuses études ont montré que les connexions entre le CPF et l'hippocampe ont un rôle essentiel dans les processus de mémorisation. L'hippocampe et le CPF reçoivent et envoient tous deux de nombreuses projections vers de nombreuses zones corticales et sous-corticales (Schoepfer et al., 2020).
Trois voies principales reliant le CPF et l'hippocampe ont été identifiées. La première est une **projection directe**, elle prend naissance au niveau de la zone CA1 de l'hippocampe ventral et du subiculum proximal et projette vers toutes les couches du CPF médial et plus précisément du CPF orbital, pré- et infra-limbique (Eichenbaum, 2017; Hoover and Vertes, 2007). Les deux autres voies principales sont des **projections indirectes**, qui transitent soit par le thalamus, soit par la voie corticale. La voie thalamique est représentée par des connexions bidirectionnelles entre toutes les zones du CPF médial et le noyau thalamique Réuniens (NR) et des connexions également bidirectionnelles entre le NR et la zone CA1 de l'hippocampe. En ce qui concerne la voie corticale, le CPF est connecté de manière bidirectionnelle au cortex périrhinal et au cortex entorhinal latéral (CEl). Ces derniers sont à leur tour fortement connectés bi-directionnellement avec les zones CA1 et CA3 de l'hippocampe. Certaines zones du PFC médian projettent aussi sur le cortex entorhinal médian, mais à moindre échelle (Agster and Burwell, 2009; Burwell and Amaral, 1998; Eichenbaum, 2017) ***(Fig 21)***.

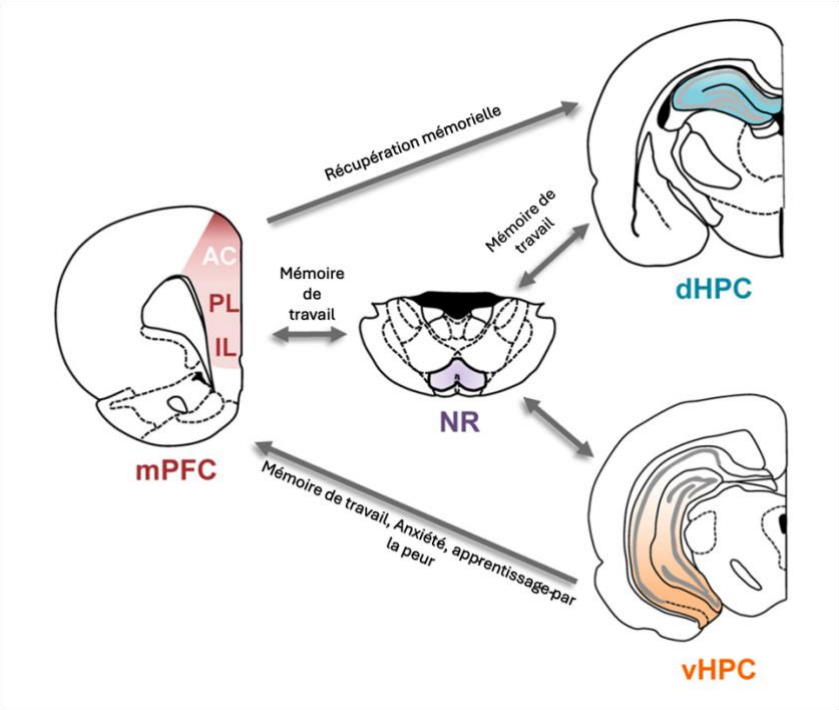


Figure 21 : Schéma des connexions principales entre le CPF et l'hippocampe

Schéma des connexions directes et indirectes entre l'hippocampe et le PFC. Les flèches indiquent la direction des projections. AC, cortex cingulaire antérieur ; dHPC, hippocampe dorsal ; IL, cortex infralimbic; mPFC, cortex préfrontal médian; NR, nucleus reuniens; PL, cortex prelimbic; vHPC, hippocampe ventral. *Adapté de (Sigurdsson and Duvarci, 2016).*

Les connexion CPF-HPC sont donc essentielles au bon fonctionnement des réseaux lors de tâches impliquant ces deux structures comme les tests d'anxiété (EPM et OFT) lors desquels l'hippocampe participe à l'encodage de l'environnement anxiogène et le PFC est impliqué dans la régulation de la réponse émotionnelle et dans la prise de décision. Nous avons déjà montré que le TC était responsable de syndromes type dépression chez la souris (Goubert et al., 2019) mettant en avant une réduction du volume hippocampique et une altération de la neurogenèse adulte. Or, on pourrait supposer ici, que ces altérations hippocampiques sont responsables d'une altération de la communication spécifique entre le CPF et l'hippocampe telle qu'une diminution de la synchronisation des rythmes cérébraux au sein de ces deux structures. Par ailleurs, ces altérations pourraient se manifester différemment entre mâles et femelles puisque l'activité pyramidale hippocampique est sexuellement dimorphique (Wang et al., 2018). Ainsi, il serait opportun de s'intéresser à l'impact du TC sur ces communications inter-structurales par marquage de voies par exemple ainsi que procéder à des enregistrements *in vivo* semblables à ceux que nous avons réalisés dans l'hippocampe dans le CPF. Pour cela, nous pourrions utiliser des marqueurs rétrogrades injecter dans l'hippocampe en conditions normales et pathologiques afin de voir s'il existe un réarrangement des voies de communication entre ces deux structures. Par ailleurs, nous pourrions utiliser une méthode de stimulation par optogénétique de l'hippocampe chez des animaux lésés afin de tester l'apprentissage chez ces animaux.

Troubles post-traumatiques : quelle voie vers les traitements

Dans les études de Tessier et Caccialupi, nous avons mis en avant le rôle possible de la bumétanide, un inhibiteur spécifique de NKCC1 comme molécule thérapeutique prophylactique suite au TC (Tessier et al., 2023). En effet, dans cette étude, l'application de bumétanide lors de la première semaine post-traumatique permettait de limiter les conséquences néfastes du TC à un mois. Spécifiquement, cette molécule semble permettre la survie des interneurones PV après un TC en promouvant les contacts avec la microglie. Ce traitement précoce à la bumétanide permettait notamment de limiter la surexcitabilité des réseaux hippocampiques après le traumatisme. Par ailleurs, l'utilisation de bumétanide serait également un bon outil dans la gestion de l'apparition des troubles psychiatriques post-traumatiques tels que la dépression. En effet, Goubert et ses collaborateurs ont mis en évidence que l'utilisation précoce de bumétanide dans le protocole de réhabilitation post-traumatique permettait de prévenir l'apparition des troubles dépressifs chez les animaux lésés (Goubert et al., 2019). Ces données font ainsi de NKCC1 un agent prophylactique puissant dans la récupération post-traumatique.

Dans un second temps, nous nous sommes également intéressés à l'utilisation de KCC2 comme potentiel biomarqueur prédictif dans les dysfonctionnements cognitifs après un TC. En effet, nous avons suivi l'évolution de KCC2 mesuré dans les exosomes neuronaux et totaux collectés dans le sérum sanguin, nous avons été en mesure de mettre d'anticiper le un déclin dans les performances cognitives chez les animaux lésés. Par ailleurs, dans cette étude, nous avons également répliqué nos résultats sur le rôle de la bumétanide dans la prévention de l'apparition de troubles neuropsychiatriques post-traumatique chez nos animaux. Ici en effet, nous observons une réduction significative de la quantité de protéine KCC2 mesurée dans les exosomes neuronaux sanguins après un TC. Des résultats corrélés avec de mauvaises performances lors des test cognitifs évalués à un moins après le traumatisme initial. Or, un traitement à la bumétanide est associé à une meilleure récupération fonctionnelle chez nos animaux ainsi qu'à une récupération de KCC2 dans les exosomes neuronaux.

Pris dans leur ensemble, ces données mettent en avant le rôle possible de la bumétanide dans la récupération post-traumatique et le potentiel non négligeable de l'évaluation de biomarqueurs spécifiques dans la prise en charge des patients TC. En effet, ces exosomes mesurables dans sang permettraient d'anticiper les séquelles potentielles à long terme suite au TC et donc d'établir des protocoles de prise en charge spécifiques et adaptés aux patients.

Enfin, dans mon étude, j'ai mis en évidence une augmentation de l'expression de NKCC1 chez les femelles traumatisées contrairement aux mâles où KCC2 semble plus susceptible face au trauma. Ainsi, ces résultats soulèvent d'une part la nécessité de mener systématiquement des études conjointes chez le mâle et la femelle puisqu'ici nous

observons une atteinte semblable de l'homéostasie des ions chlorure mais médiée par 2 voies potentiellement différentes. D'autre part, ces données nous invitent à répliquer chez des femelles, les données obtenues dans nos études précédentes chez le mâle. Ici nous postulons que NKCC1 reste une molécule d'intérêt dans le traitement et l'apparition des troubles cognitifs post-traumatique.

Néanmoins, malgré les résultats prometteurs obtenus grâces à l'administration de bumétanide après un TC, persiste plusieurs interrogations quant à son utilisation effective en clinique. En effet, la bumétanide est un composé diurétique de l'anse, utilisé en première intention dans la réduction des œdèmes, d'insuffisance cardiaque congestive ou rénale. Par ailleurs, l'accès de cette molécule dans le CNS est pour le moins restreint en condition physiologique puisqu'elle est filtrée par la BHE. Dans nos protocoles, son application dans les jours suivant le trauma, lorsque la BHE est perméable permet son passage dans le CNS mais cela implique alors une fenêtre d'administration courte. Ainsi, l'un des arguments couramment opposés à son utilisation sont ses effets périphériques au niveau rénal ainsi que la difficulté de s'assurer qu'elle agisse au niveau central. Pour remédier à ces arguments, différents composés ont été développés spécifiquement pour cibler NKCC1 dans le cerveau tel que le composé ARN23746 et donc s'absoudre de ces éffets diurétiques (Savardi et al., 2023, 2021, 2020). Dans cette optique, nous pourrions répliquer nos expériences en utilisant ce type de composé pour comparer nos résultats avec ceux obtenus avec la bumétanide. Par ailleurs, à ce jour aucun composé ciblant KCC2 n'a été mis sur le marché. Ainsi une piste prometteuse pourrait également être de cibler un promoteur de l'activité de KCC2 chez nos animaux. En effet, KCC2 étant exclusivement neuronal, potentialiser son activation pourrait permettre d'augmenter la survie neuronale en réduisant les risques d'effets secondaires associés.

IV. Les troubles cognitifs : un rôle des oscillations cérébrales ?

Après un traumatisme crânien (TC) on observe régulièrement des altérations des fonctions exécutives, notamment des troubles de l'attention et de la mémoire. Ces capacités cognitives reposent sur l'intégration des informations traitées par différentes régions cérébrales (Sharp et al., 2014). Ces modifications des circuits neuronaux dans l'hippocampe et le cortex constituent des marqueurs pathologiques observés dans les modèles humains et animaux de TC, contribuant ainsi aux déficits mnésiques.

Dans l'étude de Tessier (cf annexe 2), nous avons évalué les performances de mémoire à court terme chez les animaux SHAM et TC grâce au test de reconnaissance d'un nouvel objet. Ce test a été réalisé un mois après le traumatisme, afin d'évaluer l'impact du TC durant la phase chronique post-lésionnelle. Les animaux testés ne parvenaient pas à distinguer l'objet nouveau de l'ancien après un délai de rétention de 5 minutes, contrairement au groupe témoin. La littérature indique que la mémoire de travail reste

altérée jusqu'à 16 semaines après un TC (Hoskison et al., 2009b). Ces résultats semblent soutenir l'hypothèse selon laquelle un TC compromet la capacité d'encodage des nouvelles informations durant la phase chronique post-lésionnelle.
Durant ma thèse, nous nous sommes intéressés aux conséquences à long terme du TC sur les capacités cognitives et plus précisément les capacités de mémorisation de navigation spatiale lors du test de Barnes (Pitts, 2018). Nous avons observé ici des déficits chez les mâles, Ces animaux présentent un défaut d'apprentissage de la localisation de la trappe lors de la première semaine d'apprentissage contrairement aux femelles.

Les altérations mnésiques associées au TC résultent de mécanismes complexes impliquant la mort cellulaire, une perturbation de l'homéostasie, un dysfonctionnement des réseaux synaptiques et des modifications de la connectivité hippocampique. Plusieurs études établissent un lien entre la neurodégénérescence hippocampique et les troubles de la mémoire et de l'humeur (Kaplan et al., 2018). D'autres recherches montrent que ces troubles sont liés à des modifications de l'activité des cellules pyramidales de l'hippocampe et mettent en avant l'hypothèse d'un dysfonctionnement de la transmission synaptique et d'une altération du rythme thêta ce qui est largement documentée (Fedor et al., 2010)

Le rythme thêta constitue un biomarqueur électrophysiologique des modifications de l'activité neuronale. Il peut être mesuré par EEG non invasif pour le thêta cortical, ou par enregistrement des potentiels de champ locaux (LFP) à l'aide d'électrodes implantées dans des structures cérébrales comme l'hippocampe (Buzsáki, 2002; Vertes, 2005). Ces oscillations thêta synchronisent l'activité neuronale au sein des réseaux locaux et entre les régions corticales impliquées dans la cognition. Elles sont générées par les décharges rythmiques des neurones cholinergiques et GABAergiques du septum médian (Vertes, 2005). Chez l'homme et le rat, la puissance du rythme thêta augmente au cours de l'apprentissage spatial et des tâches de reconnaissance d'objets. Chez les rongeurs, ces oscillations prédominent lors des phases d'exploration et de traitement sensoriel (Buzsáki, 2002). De plus, une augmentation de l'activité thêta est associée à de meilleures performances dans des tâches cognitives spatiales, en particulier l'apprentissage (Ward, 2003). À l'inverse, son inhibition par des lésions ou des traitements pharmacologiques entraîne des déficits cognitifs (Fedor et al., 2010).

Considérant le rôle de ces rythmes thêta dans la cognition et la mémoire, nous avons procédé à des enregistrements aigüs intra-cérébraux des LFP au sein du gurus denté (GD) et du CA1 de l'hippocampe. Nous avons observé une dérégulation des oscillations thêta hippocampique mâles et femelles après un TC. En revanche, à l'inverse de la diminution attendue de ces oscillations nous avons observé une augmentation. Ici, une hypothèse d'investigation serait qu'il existe 2 rythmes thêta dans l'hippocampe : le type I associé au mouvement et à l'exploration et le type II associé à un état « d'alerte quiescent » (Fedor et al., 2010). Aussi, nos animaux lésés pourraient présenter une élévation de ces rythmes thêta corrélée à un état d'anxiété basale plus élevée. En effet, la position des animaux en tête fixe dans l'arène peut être perçue comme « inconfortable » pour les animaux ainsi que

l'environnement sonore relativement bruyant peuvent être une source supplémentaire de stress pour ces derniers. Dès lors cet état de stress basal pourrait se traduire par une élévation de ces rythmes thêta II.
Une autre piste à explorer serait de corréler l'activation des bandes thêta enregistrée avec les phases de mouvements de nos animaux. En effet, nos enregistrements ont été réalisé sur animaux vigils dans une arène mobile et l'augmentation du rythme thêta pourrait être associée à une hyper-exploration de l'arène.

De plus, nos résultats mettaient en évidence une dérégulation plus importante de ces rythmes thêta chez les femelles comparativement aux mâles. Or, il existe des différences dépendantes du sexe dans la genèse de ces oscillations. Chez l'Humain par exemple, une étude comparative des oscillations thêta par EEG lors d'une tâche de navigation en réalité virtuelle a mis en évidence qu'une augmentation des oscillations thêta chez la femme lors du traitement de repères visuels était associée à une augmentation des performances de navigation. A l'inverse, une telle augmentation était associée à une diminution des performances de navigations chez les hommes (Kober and Neuper, 2011) mettant ainsi en évidence des processus de navigation spatiale distincts entre les sexes. Par ailleurs, le sexe et les hormones sexuelles stéroïdiennes pourraient également influencer la synchronisation des rythmes thêta entre le CPF et l'hippocampe (Schoepfer et al., 2020).

Cette synchronisation est essentielle à l'adaptation de la réponse face à l'environnement. La connectivité fonctionnelle synchronisée entre l'hippocampe ventral et le mPFC sous-tend le traitement des indices environnementaux afin de leur attribuer une valence émotionnelle et de guider une réponse comportementale appropriée en fonction de la menace perçue (Calhoon and Tye, 2015). Plusieurs études ont mis en évidence le rôle de la synchronisation des rythmes thêta entre le CPF et l'hippocampe dans les comportement d'évitement induits par des tests comme l'EPM (Adhikari et al., 2010; Padilla-Coreano et al., 2019). Aussi, une surexpression de cette synchronisation pourrait mener à l'apparition de troubles anxieux ; des troubles qui je le rappelle sont sur-représenter chez les femmes. Or, on sait que le cycle ovarien et spécifiquement les taux d'œstrogènes impactent les performances des rongeurs dans des tâche liées à l'anxiété et montre une meilleure performance des femelles lors de la phase de proestrus (Frye et al., 2000; Marcondes et al., 2001). Enfin, une étude menée par Schoepfer en 2020 lors d'enregistrement chroniques des rythmes thêta entre le CPF et l'hippocampe chez le rat a mis en évidence une variation de la force de cette synchronisation en fonction du cycle. Les auteurs montrent ici une augmentation de la synchronisation entre l'hippocampe dorsal et le mCPF lors de la phase de diestrus (lors que les 2 hormones principales, l'oestrogène et la progestérone sont au plus bas) et une expression de thêta maximale. En revanche, lors du proestrus la corrélation avec l'hippocampe ventral augmente au détriment de l'hippocampe dorsal. Enfin lors de l'estrus (donc quand les œstrogènes sont élevées et la progestérone faible) la corrélation des power spectra est maximale entre le CPF et le l'hippocampe ventral (Schoepfer et al., 2020).

Ainsi, il serait nécessaire de procéder à des enregistrements des rythmes thêta dans le cortex pré-frontal chez les animaux après un TC afin d'observer si le traumatisme est à l'origine d'une perturbation de la synchronisation de ces rythmes entre l'hippocampe et le PFC. Ce processus étant essentiel dans les réponses comportementales dans les tests d'anxiété, il serait intéressant également de mesurer ces corrélats neurocomportementaux chez nos animaux. Pour cela, il serait intéressant de soumettre les animaux aux mêmes tests d'anxiété utilisés lors de ma thèse tout en procédant à des enregistrements électrophysiologiques *in vivo.* Ces enregistrements peuvent être soient aigus soit chroniques ce qui requièrent dans tous les cas une adaptation du poste d'enregistrement qui n'a pas pu être réalisé à l'heure actuelle. Enfin, il est nécessaire de suivre le cycle ovarien de nos femelles sur l'ensemble du processus expérimental ce qui n'a pas pu être effectué lors de ma thèse.

V. Conclusion

En somme, au cours de ma thèse j'ai pu monter qu'il existait une variabilité intrinsèque entre mâles et femelles dans la réponse à un TC. J'ai mis en évidence des réponses comportementales et cognitives distinctes entre mâles et femelles avec des déficits mnésiques plus marqués chez le mâle et des réponses comportementales évoquant une augmentation de l'impulsivité chez la femelle. Des données qui invitent à s'interroger sur l'existence de voies spécifiques impliquées dans la réponse au TC entre les sexes. J'ai également mis en évidence des réponses moléculaires distinctes entre les sexes malgré une conséquence commune. En effet, le TC est responsable d'une altération de l'homéostasie de chlorure médiée par une perte du co-transporteur neuronal KCC2 chez le mâle tandis que ce phénomène pourrait résulter de l'augmentation de son homologue NKCC1 chez la femelle. Ces résultats mettent encore une fois l'accent sur la nécessité d'intégrer les femelles dans les études pré-clinique et nous invitent à poursuivre nos recherche en s'intéressant au rôle du cycle ovarien dans ces processus.

Annexes

Article 1 :
Bumetanide induces post-traumatic microglia-interneuron contact to promote neurogenesis and recovery

Marine Tessier[1], PhD, Marta Saez Garcia[2], MSc, Emmanuelle Goubert[1], PhD, Edith Blasco[1] MSc, **Amandine Consumi[1]** MSc, Benoit Dehapiot[7], PhD, Li Tian[3], PhD, Florence Molinari[4], PhD, Jerome Laurin[1], PhD, François Guillemot[5], PhD, Christian Hübner[6], PhD, Christophe Pellegrino[1], PhD, Claudio Rivera[1,2] ✉, PhD.

Article 2:

Ectopic Expression of Cation Chloride Cotransporters KCC2 in blood exosomes, used as a biomarker of functional rehabilitation

Caccialupi Da Prato L[*, 1], Rezzag Lebza A[*, 1], **Consumi A[*, 1]**, Tessier M[1],

Srinivasan A[3], Rivera C[1, 2], Laurin J[1], Pellegrino C[1, §].

Références

Acheson, A., Conover, J.C., Fandl, J.P., DeChiara, T.M., Russell, M., Thadani, A., Squinto, S.P., Yancopoulos, G.D., Lindsay, R.M., 1995. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. Nature 374, 450–453. https://doi.org/10.1038/374450a0

Adams, C.A., Stein, D.M., Morrison, J.J., Scalea, T.M., 2018. Does intracranial pressure management hurt more than it helps in traumatic brain injury? Trauma Surg. Acute Care Open 3. https://doi.org/10.1136/tsaco-2017-000142

Adhikari, A., Topiwala, M.A., Gordon, J.A., 2010. Synchronized activity between the ventral hippocampus and the medial prefrontal cortex during anxiety. Neuron 65, 257–269. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.002

Aggleton, J.P., Brown, M.W., 1999. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. Behav. Brain Sci. 22, 425–444; discussion 444-489.

Agster, K.L., Burwell, R.D., 2009. Cortical efferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. Hippocampus 19, 1159–1186. https://doi.org/10.1002/hipo.20578

Akamatsu, Y., Hanafy, K.A., 2020. Cell Death and Recovery in Traumatic Brain Injury. Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother. 17, 446–456. https://doi.org/10.1007/s13311-020-00840-7

Albert-Weissenberger, C., Sirén, A.-L., 2010. Experimental traumatic brain injury. Exp. Transl. Stroke Med. 2, 16. https://doi.org/10.1186/2040-7378-2-16

Albrecht, J.S., Kiptanui, Z., Tsang, Y., Khokhar, B., Liu, X., Simoni-Wastila, L., Zuckerman, I.H., 2015. Depression among older adults after traumatic brain injury: a national analysis. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry 23, 607–614. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.07.006

Aleman, M., Prange, T., 2019. Neurocranium and Brain, in: Equine Surgery. Elsevier, pp. 895–900. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48420-6.00054-5

Altemus, M., 2006. Sex differences in depression and anxiety disorders: potential biological determinants. Horm. Behav. 50, 534–538. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.06.031

Altemus, M., Sarvaiya, N., Neill Epperson, C., 2014. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. Front. Neuroendocrinol. 35, 320–330. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.05.004

Alvarez-Buylla, A., Kohwi, M., Nguyen, T.M., Merkle, F.T., 2008. The heterogeneity of adult neural stem cells and the emerging complexity of their niche. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 73, 357–365. https://doi.org/10.1101/sqb.2008.73.019

Amaral, D.G., Cowan, W.M., 1980. Subcortical afferents to the hippocampal formation in the monkey. J. Comp. Neurol. 189, 573–591. https://doi.org/10.1002/cne.901890402

Amaral, D.G., Scharfman, H.E., Lavenex, P., 2007. The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). Prog. Brain Res. 163, 3–22. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63001-5

Amaral, D.G., Witter, M.P., 1989. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. Neuroscience 31, 571–591. https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90424-7

Amico, C., Marchetti, C., Nobile, M., Usai, C., 1995. Pharmacological types of calcium channels and their modulation by baclofen in cerebellar granules. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 15, 2839–2848. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-04-02839.1995

Anand, K.S., Dhikav, V., 2012. Hippocampus in health and disease: An overview. Ann. Indian Acad. Neurol. 15, 239–246. https://doi.org/10.4103/0972-2327.104323

Andersen, P., 1965. Entorhinal activation of dentate granule cells, in: Acta Physiol. Scand 66, 448–460.

Andersen, P., Soleng, A.F., Raastad, M., 2000. The hippocampal lamella hypothesis revisited. Brain Res. 886, 165–171. https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02991-7

Annegers, J.F., Hauser, W.A., Coan, S.P., Rocca, W.A., 1998. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. N. Engl. J. Med. 338, 20–24. https://doi.org/10.1056/NEJM199801013380104

Arisi, G.M., Foresti, M.L., Mukherjee, S., Shapiro, L.A., 2012. The role of olfactory stimulus in adult mammalian neurogenesis. Behav. Brain Res., Special Issue of Behavioural Brain Research on “Neurogenesis and Behavior” 227, 356–362. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.050

Balentine, J.D., Greene, W.B., Bornstein, M., 1988. In vitro spinal cord trauma. Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol. 58, 93–99.

Barnard, E.A., Skolnick, P., Olsen, R.W., Mohler, H., Sieghart, W., Biggio, G., Braestrup, C., Bateson, A.N., Langer, S.Z., 1998. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. Pharmacol. Rev. 50, 291–313.

Basford, J.R., Chou, L.-S., Kaufman, K.R., Brey, R.H., Walker, A., Malec, J.F., Moessner, A.M., Brown, A.W., 2003. An assessment of gait and balance deficits after traumatic brain injury. Arch. Phys. Med. Rehabil. 84, 343–349. https://doi.org/10.1053/apmr.2003.50034

Bazarian, J.J., Blyth, B., Mookerjee, S., He, H., McDermott, M.P., 2010. Sex Differences in Outcome after Mild Traumatic Brain Injury. J. Neurotrauma 27, 527–539.

https://doi.org/10.1089/neu.2009.1068

Ben-Ari, Y., 2002a. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. Nat. Rev. Neurosci. 3, 728–739. https://doi.org/10.1038/nrn920

Ben-Ari, Y., 2002b. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. Nat. Rev. Neurosci. 3, 728–739. https://doi.org/10.1038/nrn920

Ben-Yishay, Y., Diller, L., 1993. Cognitive remediation in traumatic brain injury: update and issues. Arch. Phys. Med. Rehabil. 74, 204–213.

Bezaire, M.J., Soltesz, I., 2013. Quantitative assessment of CA1 local circuits: Knowledge base for interneuron-pyramidal cell connectivity. Hippocampus 23, 751–785. https://doi.org/10.1002/hipo.22141

Bhattacharyya, K.B., 2017. James Wenceslaus Papez, His Circuit, and Emotion. Ann. Indian Acad. Neurol. 20, 207–210. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_487_16

Bickler, P.E., Buck, L.T., Hansen, B.M., 1994. Effects of isoflurane and hypothermia on glutamate receptor-mediated calcium influx in brain slices. Anesthesiology 81, 1461–1469. https://doi.org/10.1097/00000542-199412000-00022

Bieri, K.W., Bobbitt, K.N., Colgin, L.L., 2014. Slow and Fast Gamma Rhythms Coordinate Different Spatial Coding Modes in Hippocampal Place Cells. Neuron 82, 670–681. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.03.013

Bird, C.M., Burgess, N., 2008. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. Nat. Rev. Neurosci. 9, 182–194. https://doi.org/10.1038/nrn2335

Biscoe, T.J., Straughan, D.W., 1966. Micro-electrophoretic studies of neurones in the cat hippocampus. J. Physiol. 183, 341–359. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1966.sp007869

Blackstad, T.W., 1956. Commissural connections of the hippocampal region in the rat, with special reference to their mode of termination. J. Comp. Neurol. 105, 417–537. https://doi.org/10.1002/cne.901050305

Blackstad, T.W., Brink, K., Hem, J., June, B., 1970. Distribution of hippocampal mossy fibers in the rat. An experimental study with silver impregnation methods. J. Comp. Neurol. 138, 433–449. https://doi.org/10.1002/cne.901380404

Blaesse, P., Airaksinen, M.S., Rivera, C., Kaila, K., 2009. Cation-Chloride Cotransporters and Neuronal Function. Neuron 61, 820–838. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.03.003

Boldrini, M., Santiago, A.N., Hen, R., Dwork, A.J., Rosoklija, G.B., Tamir, H., Arango, V., John Mann, J., 2013. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. 38, 1068–1077. https://doi.org/10.1038/npp.2013.5

Bondi, C.O., Semple, B.D., Noble-Haeusslein, L.J., Osier, N.D., Carlson, S.W., Dixon, C.E., Giza, C.C., Kline, A.E., 2015. Found in translation: Understanding the biology and behavior of experimental traumatic brain injury. Neurosci. Biobehav. Rev. 58, 123–146. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.004

Bragin, A., Jandó, G., Nádasdy, Z., Hetke, J., Wise, K., Buzsáki, G., 1995. Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 15, 47–60. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-01-00047.1995

Bruns Jr., J., Hauser, W.A., 2003. The Epidemiology of Traumatic Brain Injury: A Review. Epilepsia 44, 2–10. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.44.s10.3.x

Bryant, R.A., O'Donnell, M.L., Creamer, M., McFarlane, A.C., Clark, C.R., Silove, D., 2010. The psychiatric sequelae of traumatic injury. Am. J. Psychiatry 167, 312–320. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09050617

Burke, J., Gugger, J., Ding, K., Kim, J.A., Foreman, B., Yue, J.K., Puccio, A.M., Yuh, E.L., Sun, X., Rabinowitz, M., Vassar, M.J., Taylor, S.R., Winkler, E.A., Deng, H., McCrea, M., Stein, M.B., Robertson, C.S., Levin, H.S., Dikmen, S., Temkin, N.R., Barber, J., Giacino, J.T., Mukherjee, P., Wang, K.K.W., Okonkwo, D.O., Markowitz, A.J., Jain, S., Lowenstein, D., Manley, G.T., Diaz-Arrastia, R., TRACK-TBI Investigators, Badjatia, N., Duhaime, A.-C., Feeser, V.R., Gaudette, E., Gopinath, S., Keene, C.D., Korley, F.K., Madden, C., Merchant, R., Schnyer, D., Zafonte, R., 2021. Association of Posttraumatic Epilepsy With 1-Year Outcomes After Traumatic Brain Injury. JAMA Netw. Open 4, e2140191. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.40191

Burwell, R.D., Amaral, D.G., 1998. Cortical afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. J. Comp. Neurol. 398, 179–205. https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980824)398:2<179::aid-cne3>3.0.co;2-y

Butler, J.L., Paulsen, O., 2015. Hippocampal network oscillations — recent insights from *in vitro* experiments. Curr. Opin. Neurobiol., SI: Brain rhythms and dynamic coordination 31, 40–44. https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.07.025

Buzsaki, G., 2006. Rhythms of the Brain. Oxford University Press.

Buzsáki, G., 2002. Theta Oscillations in the Hippocampus. Neuron 33, 325–340. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00586-X

Buzsáki, G., 1996. The Hippocampo-Neocortical Dialogue. Cereb. Cortex 6, 81–92. https://doi.org/10.1093/cercor/6.2.81

Buzsáki, G., 1989. Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. Neuroscience 31, 551–570. https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90423-5

Buzsáki, G., Wang, X.-J., 2012. Mechanisms of Gamma Oscillations. Annu. Rev. Neurosci. 35, 203–225. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150444

Caballero, A., Orozco, A., Tseng, K.Y., 2021. Developmental regulation of excitatory-

inhibitory synaptic balance in the prefrontal cortex during adolescence. Semin. Cell Dev. Biol. 118, 60–63. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.02.008

Caccialupi, L., Rezzag, A., Consumi, A., 2025. Ectopic expression of the cation-chloride cotransporter KCC2 in blood exosomes as a biomarker for functional rehabilitation. Front. Mol. Neurosci. https://doi.org/10.3389/fnmol.2025.1522571

Calhoon, G.G., Tye, K.M., 2015. Resolving the neural circuits of anxiety. Nat. Neurosci. 18, 1394–1404. https://doi.org/10.1038/nn.4101

Canolty, R.T., Edwards, E., Dalal, S.S., Soltani, M., Nagarajan, S.S., Kirsch, H.E., Berger, M.S., Barbaro, N.M., Knight, R.T., 2006. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. Science 313, 1626–1628. https://doi.org/10.1126/science.1128115

Caplan, H.W., Cox, C.S., Bedi, S.S., 2017. Do microglia play a role in sex differences in TBI? J. Neurosci. Res. 95, 509–517. https://doi.org/10.1002/jnr.23854

Carmosino, M., Giménez, I., Caplan, M., Forbush, B., 2008. Exon loss accounts for differential sorting of Na-K-Cl cotransporters in polarized epithelial cells. Mol. Biol. Cell 19, 4341–4351. https://doi.org/10.1091/mbc.e08-05-0478

Carr, G.V., Lucki, I., 2011. The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. Psychopharmacology (Berl.) 213, 265–287. https://doi.org/10.1007/s00213-010-2097-z

Carron, S.F., Sun, M., Shultz, S.R., Rajan, R., 2020. Inhibitory neuronal changes following a mixed diffuse-focal model of traumatic brain injury. J. Comp. Neurol. 528, 175–198. https://doi.org/10.1002/cne.24746

Celio, M.R., 1986. Parvalbumin in Most γ-Aminobutyric Acid-Containing Neurons of the Rat Cerebral Cortex. Science 231, 995–997. https://doi.org/10.1126/science.3945815

Chanal, M., 2017. Macrophages/Microglie et formes progressives dans la sclérose en plaques Analyse histologique et moléculaire.

Chauhan, P., Jethwa, K., Rathawa, A., Chauhan, G., Mehra, S., 2021. The Anatomy of the Hippocampus, in: Pluta, R. (Ed.), Cerebral Ischemia. Exon Publications, Brisbane (AU).

Chavas, J., Forero, M.E., Collin, T., Llano, I., Marty, A., 2004. Osmotic Tension as a Possible Link between GABAA Receptor Activation and Intracellular Calcium Elevation. Neuron 44, 701–713. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.11.002

Chen, Y., Li, S., Ge, W., Jing, J., Chen, H.Y., Doherty, D., Herman, A., Kaleem, S., Ding, K., Osman, G., Swisher, C.B., Smith, C., Maciel, C.B., Alkhachroum, A., Lee, J.W., Dhakar, M.B., Gilmore, E.J., Sivaraju, A., Hirsch, L.J., Omay, S.B., Blumenfeld, H., Sheth, K.N., Struck, A.F., Edlow, B.L., Westover, M.B., Kim, J.A., 2023. Quantitative epileptiform burden and electroencephalography background features predict post-traumatic epilepsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 94, 245–249. https://doi.org/10.1136/jnnp-

2022-329542

Chevy, Q., Simonnet, C., Al Awabdh, S., Lévi, S., Poncer, J.C., 2020. Transport-dependent and independent functions of KCC2 at excitatory synapses, in: Neuronal Chloride Transporters in Health and Disease. Elsevier, pp. 133–158. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815318-5.00007-8

Cicerone, K.D., Dahlberg, C., Kalmar, K., Langenbahn, D.M., Malec, J.F., Bergquist, T.F., Felicetti, T., Giacino, J.T., Harley, J.P., Harrington, D.E., Herzog, J., Kneipp, S., Laatsch, L., Morse, P.A., 2000. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. Arch. Phys. Med. Rehabil. 81, 1596–1615. https://doi.org/10.1053/apmr.2000.19240

Claiborne, B.J., Amaral, D.G., Cowan, W.M., 1986. A light and electron microscopic analysis of the mossy fibers of the rat dentate gyrus. J. Comp. Neurol. 246, 435–458. https://doi.org/10.1002/cne.902460403

Cohen, N.J., Eichenbaum, H., 1993. Memory, Amnesia, and the Hippocampal System. MIT Press, Cambridge.

Colantonio, A., 2016. Sex, Gender, and Traumatic Brain Injury: A Commentary. Arch. Phys. Med. Rehabil. 97, S1–S4. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.12.002

Colgin, L.L., 2013. Mechanisms and functions of theta rhythms. Annu. Rev. Neurosci. 36, 295–312. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170330

Colgin, L.L., Denninger, T., Fyhn, M., Hafting, T., Bonnevie, T., Jensen, O., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2009. Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. Nature 462, 353–357. https://doi.org/10.1038/nature08573

Colgin, L.L., Moser, E.I., 2010. Gamma oscillations in the hippocampus. Physiol. Bethesda Md 25, 319–329. https://doi.org/10.1152/physiol.00021.2010

Committee on the Review of the Department of Veterans Affairs Examinations for Traumatic Brain Injury, Board on Health Care Services, Health and Medicine Division, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2019. Evaluation of the Disability Determination Process for Traumatic Brain Injury in Veterans. National Academies Press, Washington, D.C. https://doi.org/10.17226/25317

Corbo, I., Troisi, G., Marselli, G., Casagrande, M., 2024. The role of cognitive flexibility on higher level executive functions in mild cognitive impairment and healthy older adults. BMC Psychol. 12, 317. https://doi.org/10.1186/s40359-024-01807-5

Cornelius, C., Crupi, R., Calabrese, V., Graziano, A., Milone, P., Pennisi, G., Radak, Z., Calabrese, E.J., Cuzzocrea, S., 2013. Traumatic Brain Injury: Oxidative Stress and Neuroprotection. Antioxid. Redox Signal. 19, 836–853. https://doi.org/10.1089/ars.2012.4981

Covassin, T., Savage, J.L., Bretzin, A.C., Fox, M.E., 2018. Sex differences in sport-related concussion long-term outcomes. Int. J. Psychophysiol., Long-term outcomes of

sport-related brain injuries: A psychophysiological perspective 132, 9–13. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.09.010

Cowan, N., 2008. What are the differences between long-term, short-term, and working memory? Prog. Brain Res. 169, 323–338. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)00020-9

Cryan, J.F., Holmes, A., 2005. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. Nat. Rev. Drug Discov. 4, 775–790. https://doi.org/10.1038/nrd1825

Csicsvari, J., Jamieson, B., Wise, K.D., Buzsáki, G., 2003. Mechanisms of Gamma Oscillations in the Hippocampus of the Behaving Rat. Neuron 37, 311–322. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01169-8

Cummings, J.L., 1993. Frontal-subcortical circuits and human behavior. Arch. Neurol. 50, 873–880. https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540080076020

Curtis, M.A., Low, V.F., Faull, R.L.M., 2012. Neurogenesis and progenitor cells in the adult human brain: a comparison between hippocampal and subventricular progenitor proliferation. Dev. Neurobiol. 72, 990–1005. https://doi.org/10.1002/dneu.22028

Cyr, M., Calon, F., Morissette, M., Di Paolo, T., 2002. Estrogenic modulation of brain activity: implications for schizophrenia and Parkinson's disease. J. Psychiatry Neurosci. 27, 12–27.

Dai, H., Jia, X., Pahren, L., Lee, J., Foreman, B., 2020. Intracranial Pressure Monitoring Signals After Traumatic Brain Injury: A Narrative Overview and Conceptual Data Science Framework. Front. Neurol. 11. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00959

Dalton, M.A., Maguire, E.A., 2017. The pre/parasubiculum: a hippocampal hub for scene-based cognition? Curr. Opin. Behav. Sci. 17, 34–40. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.06.001

Darwish, H., Mahmood, A., Schallert, T., Chopp, M., Therrien, B., 2012. Mild traumatic brain injury (MTBI) leads to spatial learning deficits. Brain Inj. 26, 151–165. https://doi.org/10.3109/02699052.2011.635362

Daume, J., Kamiński, J., Schjetnan, A.G.P., Salimpour, Y., Khan, U., Kyzar, M., Reed, C.M., Anderson, W.S., Valiante, T.A., Mamelak, A.N., Rutishauser, U., 2024. Control of working memory by phase-amplitude coupling of human hippocampal neurons. Nature 629, 393–401. https://doi.org/10.1038/s41586-024-07309-z

Davidson, P.S.R., Drouin, H., Kwan, D., Moscovitch, M., Rosenbaum, R.S., 2012. Memory as Social Glue: Close Interpersonal Relationships in Amnesic Patients. Front. Psychol. 3. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00531

Dean, J., Keshavan, M., 2017. The neurobiology of depression: An integrated view. Asian J. Psychiatry 27, 101–111. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025

Delpire, E., Rauchman, M.I., Beier, D.R., Hebert, S.C., Gullans, S.R., 1994. Molecular cloning

and chromosome localization of a putative basolateral Na(+)-K(+)-2Cl- cotransporter from mouse inner medullary collecting duct (mIMCD-3) cells. J. Biol. Chem. 269, 25677–25683.

Demarque, M., Represa, A., Becq, H., Khalilov, I., Ben-Ari, Y., Aniksztejn, L., 2002. Paracrine Intercellular Communication by a Ca2+- and SNARE-Independent Release of GABA and Glutamate Prior to Synapse Formation. Neuron 36, 1051–1061. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01053-X

Deonaraine, K., Wang, Q., Cheng, H., Chan, K.L., Lin, H., Liu, K., Parise, L.F., Cathomas, F., Leclair, K.B., Flanigan, M.E., Li, L., Aleyasin, H., Guevara, C., Hao, K., Zhang, B., Russo, S.J., Wang, J., 2020. Sex-specific peripheral and central responses to stress-induced depression and treatment in a mouse model. J. Neurosci. Res. 98, 2541–2553. https://doi.org/10.1002/jnr.24724

Dewan, M.C., Rattani, A., Gupta, S., Baticulon, R.E., Hung, Y.-C., Punchak, M., Agrawal, A., Adeleye, A.O., Shrime, M.G., Rubiano, A.M., Rosenfeld, J.V., Park, K.B., 2019. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. J. Neurosurg. 130, 1080–1097. https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS17352

Diamond, A., 2013. Executive Functions. Annu. Rev. Psychol. 64, 135–168. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750

Dieter, J.N., Engel, S.D., 2019. Traumatic Brain Injury and Posttraumatic Stress Disorder: Comorbid Consequences of War. Neurosci. Insights 14, 1179069519892933. https://doi.org/10.1177/1179069519892933

Dimoska-Di Marco, A., McDonald, S., Kelly, M., Tate, R., Johnstone, S., 2011. A meta-analysis of response inhibition and Stroop interference control deficits in adults with traumatic brain injury (TBI). J. Clin. Exp. Neuropsychol. 33, 471–485. https://doi.org/10.1080/13803395.2010.533158

Donkin, J.J., Vink, R., 2010. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments. Curr. Opin. Neurol. 23, 293. https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328337f451

Doran, S.J., Ritzel, R.M., Glaser, E.P., Henry, R.J., Faden, A.I., Loane, D.J., 2019. Sex Differences in Acute Neuroinflammation after Experimental Traumatic Brain Injury Are Mediated by Infiltrating Myeloid Cells. J. Neurotrauma 36, 1040–1053. https://doi.org/10.1089/neu.2018.6019

Dorsett, C.R., McGuire, J.L., Niedzielko, T.L., DePasquale, E.A.K., Meller, J., Floyd, C.L., McCullumsmith, R.E., 2017. Traumatic Brain Injury Induces Alterations in Cortical Glutamate Uptake without a Reduction in Glutamate Transporter-1 Protein Expression. J. Neurotrauma 34, 220–234. https://doi.org/10.1089/neu.2015.4372

Du, X., Serena, K., Hwang, W.J., Grech, A.M., Wu, Y.W.C., Schroeder, A., Hill, R.A., 2018. Prefrontal cortical parvalbumin and somatostatin expression and cell density increase during adolescence and are modified by BDNF and sex. Mol. Cell. Neurosci. 88, 177–188. https://doi.org/10.1016/j.mcn.2018.02.001

Dudek, F.E., Sutula, T.P., 2007. Epileptogenesis in the dentate gyrus: a critical perspective. Prog. Brain Res. 163, 755–773. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63041-6

Duvernoy, H.M., 2005. The human hippocampus: functional anatomy, vascularization, and serial sections with MRI, 3rd ed. ed. Springer, Berlin ; New York.

Edinger, H.M., Kramer, S.Z., Weiner, S., Krayniak, P.F., Siegel, A., 1979. The subicular cortex of the cat: an anatomical and electrophysiological study. Exp. Neurol. 63, 504–526. https://doi.org/10.1016/0014-4886(79)90168-7

Eichenbaum, H., 2017. The role of the hippocampus in navigation is memory. J. Neurophysiol. 117, 1785–1796. https://doi.org/10.1152/jn.00005.2017

Eichenbaum, H., Cohen, N.J., 2004. From Conditioning to Conscious Recollection: Memory Systems of the Brain, Oxford Psychology Series. Oxford University Press, Oxford, New York.

Eichenbaum, H., Yonelinas, A.P., Ranganath, C., 2007. The medial temporal lobe and recognition memory. Annu. Rev. Neurosci. 30, 123–152. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328

Englander, J., Bushnik, T., Duong, T.T., Cifu, D.X., Zafonte, R., Wright, J., Hughes, R., Bergman, W., 2003. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. Arch. Phys. Med. Rehabil. 84, 365–373. https://doi.org/10.1053/apmr.2003.50022

Espósito, M.S., Piatti, V.C., Laplagne, D.A., Morgenstern, N.A., Ferrari, C.C., Pitossi, F.J., Schinder, A.F., 2005. Neuronal differentiation in the adult hippocampus recapitulates embryonic development. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 25, 10074–10086. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3114-05.2005

Fanconi, M., Lips, U., 2010. Shaken baby syndrome in Switzerland: results of a prospective follow-up study, 2002-2007. Eur. J. Pediatr. 169, 1023–1028. https://doi.org/10.1007/s00431-010-1175-x

Faul, M., Wald, M.M., Xu, L., Coronado, V.G., 2010. Traumatic brain injury in the United States : emergency department visits, hospitalizations, and deaths, 2002-2006.

Fedor, M., Berman, R.F., Muizelaar, J.P., Lyeth, B.G., 2010. Hippocampal Theta Dysfunction after Lateral Fluid Percussion Injury. J. Neurotrauma 27, 1605–1615. https://doi.org/10.1089/neu.2010.1370

Felmingham, K.L., Baguley, I.J., Green, A.M., 2004. Effects of diffuse axonal injury on speed of information processing following severe traumatic brain injury. Neuropsychology 18, 564–571. https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.3.564

Fesharaki-Zadeh, A., 2022. Oxidative Stress in Traumatic Brain Injury. Int. J. Mol. Sci. 23, 13000. https://doi.org/10.3390/ijms232113000

Finch, D.M., Babb, T.L., 1980. Neurophysiology of the caudally directed hippocampal

efferent system in the rat: Projections to the subicular complex. Brain Res. 197, 11–26. https://doi.org/10.1016/0006-8993(80)90431-X

Foda, M.A.A.-E., Marmarou, A., 1994. A new model of diffuse brain injury in rats: Part II: Morphological characterization. J. Neurosurg. 80, 301–313. https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.2.0301

Fogwe, L.A., Reddy, V., Mesfin, F.B., 2025. Neuroanatomy, Hippocampus, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Folweiler, K.A., Xiong, G., Best, K.M., Metheny, H.E., Nah, G., Cohen, A.S., 2020. Traumatic Brain Injury Diminishes Feedforward Activation of Parvalbumin-Expressing Interneurons in the Dentate Gyrus. eNeuro 7. https://doi.org/10.1523/ENEURO.0195-19.2020

Fordington, S., Manford, M., 2020. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. J. Neurol. 267, 3105–3111. https://doi.org/10.1007/s00415-020-09926-w

FOX, G.B., FAN, L., LEVASSEUR, R.A., FADEN, A.I., 1998. Sustained Sensory/Motor and Cognitive Deficits With Neuronal Apoptosis Following Controlled Cortical Impact Brain Injury in the Mouse. J. Neurotrauma 15, 599–614. https://doi.org/10.1089/neu.1998.15.599

Fox, G.B., Fan, L., Levasseur, R.A., Faden, A.I., 1998a. Sustained sensory/motor and cognitive deficits with neuronal apoptosis following controlled cortical impact brain injury in the mouse. J. Neurotrauma 15, 599–614. https://doi.org/10.1089/neu.1998.15.599

Fox, G.B., Fan, L., LeVasseur, R.A., Faden, A.I., 1998b. Effect of traumatic brain injury on mouse spatial and nonspatial learning in the Barnes circular maze. J. Neurotrauma 15, 1037–1046. https://doi.org/10.1089/neu.1998.15.1037

Franzen, M. D., 2000. Neuropsychological assessment in traumatic brain injury. Crit. Care Nurs. Q. 23, 58–64. https://doi.org/10.1097/00002727-200011000-00007

Franzen, Michael D., 2000. Neuropsychological Assessment in Traumatic Brain Injury: Crit. Care Nurs. Q. 23, 58–64. https://doi.org/10.1097/00002727-200011000-00007

Frati, A., Cerretani, D., Fiaschi, A.I., Frati, P., Gatto, V., La Russa, R., Pesce, A., Pinchi, E., Santurro, A., Fraschetti, F., Fineschi, V., 2017. Diffuse Axonal Injury and Oxidative Stress: A Comprehensive Review. Int. J. Mol. Sci. 18, 2600. https://doi.org/10.3390/ijms18122600

Freund, T.F., Antal, M., 1988. GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. Nature 336, 170–173. https://doi.org/10.1038/336170a0

Freund, T.F., Buzsáki, G., 1996. Interneurons of the hippocampus. Hippocampus 6, 347–470. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:4<347::AID-

HIPO1>3.0.CO;2-I

Frye, C.A., Petralia, S.M., Rhodes, M.E., 2000. Estrous cycle and sex differences in performance on anxiety tasks coincide with increases in hippocampal progesterone and 3alpha,5alpha-THP. Pharmacol. Biochem. Behav. 67, 587–596. https://doi.org/10.1016/s0091-3057(00)00392-0

Fuster, J.M., 2015. The Prefrontal Cortex (5th. Edition).

Fyhn, M., Hafting, T., Treves, A., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2007. Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex. Nature 446, 190–194. https://doi.org/10.1038/nature05601

Galanopoulou, A.S., 2008. Sexually dimorphic expression of KCC2 and GABA function. Epilepsy Res. 80, 99–113. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.04.013

Gallistel, C.R., 1990. The organization of learning, The organization of learning. The MIT Press, Cambridge, MA, US.

Gamba, G., 2005. Molecular Physiology and Pathophysiology of Electroneutral Cation-Chloride Cotransporters. Physiol. Rev. 85, 423–493. https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2004

Gauthier, C., Gaillard, R., Krebs, M.-O., 2018. 34. Neurobiologie de la dépression, in: Actualités sur les maladies dépressives, Psychiatrie. Lavoisier, Cachan, pp. 340–353.

Gawel, K., Gibula, E., Marszalek-Grabska, M., Filarowska, J., Kotlinska, J.H., 2019. Assessment of spatial learning and memory in the Barnes maze task in rodents—methodological consideration. Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 392, 1–18. https://doi.org/10.1007/s00210-018-1589-y

Geeraerts, T., 2022. Mise au point sur la prise en charge du traumatisé crânien grave. Anesth. Réanimation, Neurologie 8, 384–395. https://doi.org/10.1016/j.anrea.2022.05.011

Geeraerts, T., Velly, L., Abdennour, L., Asehnoune, K., Audibert, G., Bouzat, P., Bruder, N., Carrillon, R., Cottenceau, V., Cotton, F., Courtil-Teyssedre, S., Dahyot-Fizelier, C., Dailler, F., David, J.-S., Engrand, N., Fletcher, D., Francony, G., Gergelé, L., Ichai, C., Javouhey, É., Leblanc, P.-E., Lieutaud, T., Meyer, P., Mirek, S., Orliaguet, G., Proust, F., Quintard, H., Ract, C., Srairi, M., Tazarourte, K., Vigué, B., Payen, J.-F., 2016. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce (24 premières heures). Anesth. Réanimation 2, 431–453. https://doi.org/10.1016/j.anrea.2016.09.007

Gera, G., Chesnutt, J., Mancini, M., Horak, F.B., King, L.A., 2018. Inertial Sensor-Based Assessment of Central Sensory Integration for Balance After Mild Traumatic Brain Injury. Mil. Med. 183, 327–332. https://doi.org/10.1093/milmed/usx162

Ghavami, A., Stark, K.L., Jareb, M., Ramboz, S., Ségu, L., Hen, R., 1999. Differential addressing of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in epithelial cells and neurons. J. Cell Sci. 112 (Pt 6), 967–976. https://doi.org/10.1242/jcs.112.6.967

Girardeau, G., 2023. Rôle des rythmes cérébraux dans la fonction mnésique du sommeil. médecine/sciences 39, 836–844. https://doi.org/10.1051/medsci/2023160

Giza, C.C., Hovda, D.A., 2001. The Neurometabolic Cascade of Concussion. J. Athl. Train. 36, 228–235.

Golub, V.M., Reddy, D.S., 2022. Contusion brain damage in mice for modelling of post-traumatic epilepsy with contralateral hippocampus sclerosis: Comprehensive and longitudinal characterization of spontaneous seizures, neuropathology, and neuropsychiatric comorbidities. Exp. Neurol. 348, 113946. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113946

Gölz, C., Kirchhoff, F.P., Westerhorstmann, J., Schmidt, M., Hirnet, T., Rune, G.M., Bender, R.A., Schäfer, M.K.E., 2019. Sex hormones modulate pathogenic processes in experimental traumatic brain injury. J. Neurochem. 150, 173–187. https://doi.org/10.1111/jnc.14678

Gottlieb, D.I., Cowan, W.M., 1973. Autoradiographic studies of the commissural and ipsilateral association connection of the hippocampus and detentate gyrus of the rat. I. The commissural connections. J. Comp. Neurol. 149, 393–422. https://doi.org/10.1002/cne.901490402

Goubert, E., 2017. Rôle de l'homéostasie des ions chlorures dans la survenue des troubles dépressifs dans un modèle murin de traumatisme cérébral.

Goubert, E., Altvater, M., Rovira, M.-N., Khalilov, I., Mazzarino, M., Sebastiani, A., Schaefer, M.K.E., Rivera, C., Pellegrino, C., 2019. Bumetanide Prevents Brain Trauma-Induced Depressive-Like Behavior. Front. Mol. Neurosci. 12, 12. https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00012

Gozlan, H., 2003. Interneurons are the Source and the Targets of the First Synapses Formed in the Rat Developing Hippocampal Circuit. Cereb. Cortex 13, 684–692. https://doi.org/10.1093/cercor/13.6.684

Gray, C.M., König, P., Engel, A.K., Singer, W., 1989. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. Nature 338, 334–337. https://doi.org/10.1038/338334a0

Green, J.D., Arduini, A.A., 1954. Hippocampal electrical activity in arousal. J. Neurophysiol. 17, 533–557. https://doi.org/10.1152/jn.1954.17.6.533

Green, T.R.F., Carey, S.D., Mannino, G., Craig, J.A., Rowe, R.K., Zielinski, M.R., 2024. Sleep, inflammation, and hemodynamics in rodent models of traumatic brain injury. Front. Neurosci. 18, 1361014. https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1361014

Groenewegen, H.J., Room, P., Witter, M.P., Lohman, A.H., 1982. Cortical afferents of the nucleus accumbens in the cat, studied with anterograde and retrograde transport techniques. Neuroscience 7, 977–996. https://doi.org/10.1016/0306-4522(82)90055-0

Guarino, A., Forte, G., Giovannoli, J., Casagrande, M., 2020. Executive functions in the

elderly with mild cognitive impairment: a systematic review on motor and cognitive inhibition, conflict control and cognitive flexibility. Aging Ment. Health 24, 1028–1045. https://doi.org/10.1080/13607863.2019.1584785

Guekht, A., Hauser, W.A., Milchakova, L., Churillin, Y., Shpak, A., Gusev, E., 2010. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. Epilepsy Res. 92, 209–218. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.09.011

Guerriero, R.M., Giza, C.C., Rotenberg, A., 2015a. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 15, 27. https://doi.org/10.1007/s11910-015-0545-1

Guerriero, R.M., Giza, C.C., Rotenberg, A., 2015b. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 15, 27. https://doi.org/10.1007/s11910-015-0545-1

Gupte, R., Brooks, W., Vukas, R., Pierce, J., Harris, J., 2019. Sex Differences in Traumatic Brain Injury: What We Know and What We Should Know. J. Neurotrauma 36, 3063–3091. https://doi.org/10.1089/neu.2018.6171

Gurkoff, G.G., Gahan, J.D., Ghiasvand, R.T., Hunsaker, M.R., Van, K., Feng, J.-F., Shahlaie, K., Berman, R.F., Lyeth, B.G., Folkerts, M.M., 2013. Evaluation of metric, topological, and temporal ordering memory tasks after lateral fluid percussion injury. J. Neurotrauma 30, 292–300. https://doi.org/10.1089/neu.2012.2463

Gurunluoglu, R., Shafighi, M., Gurunluoglu, A., Cavdar, S., 2011. Giulio Cesare Aranzio (Arantius) (1530-89) in the pageant of anatomy and surgery. J. Med. Biogr. 19, 63–69. https://doi.org/10.1258/jmb.2010.010049

Haber, S.N., Liu, H., Seidlitz, J., Bullmore, E., 2022. Prefrontal connectomics: from anatomy to human imaging. Neuropsychopharmacology 47, 20–40. https://doi.org/10.1038/s41386-021-01156-6

Haddad, I.E., 2022. Le rôle de l'immunité méningée dans la physiopathologie du système nerveux central | Planet-Vie [WWW Document]. URL https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-immunitaire/le-role-de-l-immunite-meningee-dans-la-physiopathologie-du (accessed 11.25.24).

Hager, J.P., Girard, F., 2019. Physiopathologie de la commotion cérébrale du sportif : mise au point. Sci. Sports 34, 116–129. https://doi.org/10.1016/j.scispo.2019.01.002

Hall, K.D., Lifshitz, J., 2010. Diffuse traumatic brain injury initially attenuates and later expands activation of the rat somatosensory whisker circuit concomitant with neuroplastic responses. Brain Res. 1323, 161–173. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.01.067

Hamilton, D.A., Brigman, J.L., 2015. Behavioral flexibility in rats and mice: Contributions of distinct frontocortical regions. Genes Brain Behav. 14, 4–21. https://doi.org/10.1111/gbb.12191

Hamm, R.J., Dixon, C.E., Gbadebo, D.M., Singha, A.K., Jenkins, L.W., Lyeth, B.G., Hayes, R.L.,

1992. Cognitive deficits following traumatic brain injury produced by controlled cortical impact. J. Neurotrauma 9, 11–20. https://doi.org/10.1089/neu.1992.9.11

Hammond, C., 2015. The adult hippocampal network, in: Cellular and Molecular Neurophysiology. Elsevier, pp. 393–409. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397032-9.00019-4

Han, Z.S., Buhl, E.H., Lörinczi, Z., Somogyi, P., 1993. A high degree of spatial selectivity in the axonal and dendritic domains of physiologically identified local-circuit neurons in the dentate gyrus of the rat hippocampus. Eur. J. Neurosci. 5, 395–410. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1993.tb00507.x

Hankin, B.L., 2009. Development of sex differences in depressive and co-occurring anxious symptoms during adolescence: descriptive trajectories and potential explanations in a multiwave prospective study. J. Clin. Child Adolesc. Psychol. Off. J. Soc. Clin. Child Adolesc. Psychol. Am. Psychol. Assoc. Div. 53 38, 460–472. https://doi.org/10.1080/15374410902976288

Hart, T., Whyte, J., Millis, S., Bode, R., Malec, J., Richardson, R.N., Hammond, F., 2006. Dimensions of disordered attention in traumatic brain injury: further validation of the Moss Attention Rating Scale. Arch. Phys. Med. Rehabil. 87, 647–655. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.01.016

Hartley, T., Lever, C., Burgess, N., O'Keefe, J., 2014. Space in the brain: how the hippocampal formation supports spatial cognition. Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci. 369, 20120510. https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0510

Hartmann, A.-M., Nothwang, H.G., 2022. NKCC1 and KCC2: Structural insights into phospho-regulation. Front. Mol. Neurosci. 15. https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.964488

Hauser, W.A., Annegers, J.F., Kurland, L.T., 1991. Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. Epilepsia 32, 429–445. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1991.tb04675.x

Heckers, S., Konradi, C., 2015. GABAergic mechanisms of hippocampal hyperactivity in schizophrenia. Schizophr. Res. 167, 4–11. https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.041

Heidbreder, C.A., Groenewegen, H.J., 2003. The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. Neurosci. Biobehav. Rev. 27, 555–579. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.09.003

Herrera-Melero, M.C., Egea-Guerrero, J.J., Vilches-Arenas, A., Rincón-Ferrari, M.D., Flores-Cordero, J.M., León-Carrión, J., Murillo-Cabezas, F., 2015. Acute predictors for mortality after severe TBI in Spain: Gender differences and clinical data. Brain Inj. 29, 1439–1444. https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1071428

Hibbard, M.R., Uysal, S., Kepler, K., Bogdany, J., Silver, J., 1998. Axis I psychopathology in individuals with traumatic brain injury. J. Head Trauma Rehabil. 13, 24–39.

https://doi.org/10.1097/00001199-199808000-00003

Hills, E.C., Geldmacher, D.S., 1998. The effect of character and array type on visual spatial search quality following traumatic brain injury. Brain Inj. 12, 69–76. https://doi.org/10.1080/026990598122872

Hoge, C.W., McGurk, D., Thomas, J.L., Cox, A.L., Engel, C.C., Castro, C.A., 2008. Mild traumatic brain injury in U.S. Soldiers returning from Iraq. N. Engl. J. Med. 358, 453–463. https://doi.org/10.1056/NEJMoa072972

Hojo, Y., Kawato, S., 2018. Neurosteroids in Adult Hippocampus of Male and Female Rodents: Biosynthesis and Actions of Sex Steroids. Front. Endocrinol. 9. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00183

Hoover, W.B., Vertes, R.P., 2007. Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. Brain Struct. Funct. 212, 149–179. https://doi.org/10.1007/s00429-007-0150-4

Hoskison, M.M., Moore, A.N., Hu, B., Orsi, S., Kobori, N., Dash, P.K., 2009a. Persistent working memory dysfunction following traumatic brain injury: evidence for a time-dependent mechanism. Neuroscience 159, 483–491. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.12.050

Hoskison, M.M., Moore, A.N., Hu, B., Orsi, S., Kobori, N., Dash, P.K., 2009b. Persistent working memory dysfunction following traumatic brain injury: evidence for a time-dependent mechanism. Neuroscience 159, 483–491. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.12.050

Hu, H., Gan, J., Jonas, P., 2014. Fast-spiking, parvalbumin^{+} GABAergic interneurons: From cellular design to microcircuit function. Science 345, 1255263. https://doi.org/10.1126/science.1255263

Hu, H., Vervaeke, K., Storm, J.F., 2002. Two forms of electrical resonance at theta frequencies, generated by M-current, h-current and persistent Na+ current in rat hippocampal pyramidal cells. J. Physiol. 545, 783–805. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.029249

Huang, J., 2023. Encéphalopathie traumatique chronique (dementia pugilistica) [WWW Document].

Hudak, A.M., Peng, L., Marquez De La Plata, C., Thottakara, J., Moore, C., Harper, C., McColl, R., Babcock, E., Diaz-Arrastia, R., 2014. Cytotoxic and vasogenic cerebral oedema in traumatic brain injury: Assessment with FLAIR and DWI imaging. Brain Inj. 28, 1602–1609. https://doi.org/10.3109/02699052.2014.936039

Hunt, R.F., Scheff, S.W., Smith, B.N., 2009. Posttraumatic epilepsy after controlled cortical impact injury in mice. Exp. Neurol. 215, 243–252. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.10.005

Hylin, M.J., Orsi, S.A., Zhao, J., Bockhorst, K., Perez, A., Moore, A.N., Dash, P.K., 2013. Behavioral and histopathological alterations resulting from mild fluid percussion

injury. J. Neurotrauma 30, 702–715. https://doi.org/10.1089/neu.2012.2630

Iii, B.M., Elkin, B.S., Dollé, J.-P., Yarmush, M.L., 2011. In Vitro Models of Traumatic Brain Injury. Annu. Rev. Biomed. Eng. 13, 91–126. https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071910-124706

Immonen, R., Harris, N.G., Wright, D., Johnston, L., Manninen, E., Smith, G., Paydar, A., Branch, C., Grohn, O., 2019. Imaging biomarkers of epileptogenecity after traumatic brain injury - Preclinical frontiers. Neurobiol. Dis. 123, 75–85. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.10.008

Iniesta, I., 2014. On the origin of *Ammon's horn*. Neurol. Engl. Ed. 29, 490–496. https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2012.03.024

Insausti, R., Amaral, D.G., 2004. Hippocampal Formation, in: The Human Nervous System. Elsevier, pp. 871–914. https://doi.org/10.1016/B978-012547626-3/50024-7

Insel, N., Takehara-Nishiuchi, K., 2013. The cortical structure of consolidated memory: A hypothesis on the role of the cingulate–entorhinal cortical connection. Neurobiol. Learn. Mem. 106, 343–350. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.07.019

Ishizuka, N., Cowan, W.M., Amaral, D.G., 1995. A quantitative analysis of the dendritic organization of pyramidal cells in the rat hippocampus. J. Comp. Neurol. 362, 17–45. https://doi.org/10.1002/cne.903620103

Ishizuka, N., Weber, J., Amaral, D.G., 1990. Organization of intrahippocampal projections originating from CA3 pyramidal cells in the rat. J. Comp. Neurol. 295, 580–623. https://doi.org/10.1002/cne.902950407

Jackson, J., Goutagny, R., Williams, S., 2011. Fast and Slow Gamma Rhythms Are Intrinsically and Independently Generated in the Subiculum. J. Neurosci. 31, 12104–12117. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1370-11.2011

Janowski, V., Camerer, C., Rangel, A., 2013. Empathic choice involves vmPFC value signals that are modulated by social processing implemented in IPL. Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 8, 201–208. https://doi.org/10.1093/scan/nsr086

Jewett, B.E., Sharma, S., 2025. Physiology, GABA, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Jha, R.M., Kochanek, P.M., Simard, J.M., 2019. Pathophysiology and Treatment of Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury. Neuropharmacology 145, 230–246. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.08.004

Jonas, P., Lisman, J., 2014. Structure, function, and plasticity of hippocampal dentate gyrus microcircuits. Front. Neural Circuits 8, 107. https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00107

Jones, M.W., Wilson, M.A., 2005. Theta rhythms coordinate hippocampal-prefrontal interactions in a spatial memory task. PLoS Biol. 3, e402. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030402

Josselyn, S.A., Köhler, S., Frankland, P.W., 2015. Finding the engram. Nat. Rev. Neurosci. 16, 521–534. https://doi.org/10.1038/nrn4000

Joyce, T., Gossman, W., Huecker, M.R., 2024. Pediatric Abusive Head Trauma, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Kaila, K., 1994. Ionic basis of GABAA receptor channel function in the nervous system. Prog. Neurobiol. 42, 489–537. https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)90049-3

Kaila, K., Price, T.J., Payne, J.A., Puskarjov, M., Voipio, J., 2014. Cation-chloride cotransporters in neuronal development, plasticity and disease. Nat. Rev. Neurosci. 15, 637–654. https://doi.org/10.1038/nrn3819

Káli, S., Dayan, P., 2004. Off-line replay maintains declarative memories in a model of hippocampal-neocortical interactions. Nat. Neurosci. 7, 286–294. https://doi.org/10.1038/nn1202

Kamondi, A., Acsády, L., Wang, X.J., Buzsáki, G., 1998. Theta oscillations in somata and dendrites of hippocampal pyramidal cells in vivo: activity-dependent phase-precession of action potentials. Hippocampus 8, 244–261. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<244::AID-HIPO7>3.0.CO;2-J

Kaplan, G.B., Leite-Morris, K.A., Wang, L., Rumbika, K.K., Heinrichs, S.C., Zeng, X., Wu, L., Arena, D.T., Teng, Y.D., 2018. Pathophysiological bases of comorbidity: Traumatic brain injury and post-traumatic stress disorder. J. Neurotrauma 35, 210–225. https://doi.org/10.1089/neu.2016.4953

Kapur, N., 2005. Neuropsychological Assessment, Fourth Edition. J. Neurol. 252, 1290–1291. https://doi.org/10.1007/s00415-005-0003-0

Katayama, Y., Becker, D.P., Tamura, T., Hovda, D.A., 1990. Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. J. Neurosurg. 73, 889–900. https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.6.0889

Katchman, A.N., Vicini, S., Hershkowitz, N., 1994. Mechanism of early anoxia-induced suppression of the GABAA-mediated inhibitory postsynaptic current. J. Neurophysiol. 71, 1128–1138. https://doi.org/10.1152/jn.1994.71.3.1128

Ke, S., Ac, D., R, B., Ai, M., A, V., Gt, M., 2008. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. J. Neurotrauma 25. https://doi.org/10.1089/neu.2008.0586

Keep, R.F., Andjelkovic, A.V., Xi, G., 2017. Cytotoxic and Vasogenic Brain Edema, in: Primer on Cerebrovascular Diseases. Elsevier, pp. 145–149. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803058-5.00029-1

Kerr, J.F., Wyllie, A.H., Currie, A.R., 1972. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br. J. Cancer 26, 239–257. https://doi.org/10.1038/bjc.1972.33

Kesner, R.P., Churchwell, J.C., 2011. An analysis of rat prefrontal cortex in mediating executive function. Neurobiol. Learn. Mem. 96, 417–431.

https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.07.002

Khaksari, M., Soltani, Z., Shahrokhi, N., 2018. Effects of Female Sex Steroids Administration on Pathophysiologic Mechanisms in Traumatic Brain Injury. Transl. Stroke Res. 9, 393–416. https://doi.org/10.1007/s12975-017-0588-5

Kharatishvili, I., Pitkänen, A., 2010. Posttraumatic epilepsy. Curr. Opin. Neurol. 23, 183–188. https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833749e4

Khazipov, R., Congar, P., Ben-Ari, Y., 1995. Hippocampal CA1 lacunosum-moleculare interneurons: modulation of monosynaptic GABAergic IPSCs by presynaptic GABAB receptors. J. Neurophysiol. 74, 2126–2137. https://doi.org/10.1152/jn.1995.74.5.2126

Kipnis, P.A., Sullivan, B.J., Kadam, S.D., 2019. Sex-Dependent Signaling Pathways Underlying Seizure Susceptibility and the Role of Chloride Cotransporters. Cells 8, 448. https://doi.org/10.3390/cells8050448

Kiriu, N., Saitoh, D., Sekine, Y., Yamamura, K., Sasa, R., Fujita, M., Tsuda, H., Tomura, S., Kiyozumi, T., 2024. Shock wave damage from the ventral side in primary blast injury: An experimental study in pigs. Injury 55, 111982. https://doi.org/10.1016/j.injury.2024.111982

Klatzo, I., 1967. Presidential Address: Neuropathological Aspects of Brain Edema. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 26, 1–14. https://doi.org/10.1097/00005072-196701000-00001

Klonoff, H., 1971. Head injuries in children: predisposing factors accident conditions, accident proneness and sequelae. Am. J. Public Health 61, 2405–2417. https://doi.org/10.2105/ajph.61.12.2405

Knapp, J.M., 2005. Hyperosmolar therapy in the treatment of severe head injury in children: mannitol and hypertonic saline. AACN Clin. Issues 16, 199–211. https://doi.org/10.1097/00044067-200504000-00011

Knierim, J.J., 2015. The hippocampus. Curr. Biol. 25, R1116–R1121. https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.049

Kober, S.E., Neuper, C., 2011. Sex differences in human EEG theta oscillations during spatial navigation in virtual reality. Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol. 79, 347–355. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.12.002

Koenigs, M., Grafman, J., 2009. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. Behav. Brain Res. 201, 239–243. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.004

Kohler, J., Mei, J., Banneke, S., Winter, Y., Endres, M., Emmrich, J.V., 2022. Assessing spatial learning and memory in mice: Classic radial maze versus a new animal-friendly automated radial maze allowing free access and not requiring food deprivation. Front. Behav. Neurosci. 16, 1013624. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.1013624

Kourdougli, N., Pellegrino, C., Renko, J.-M., Khirug, S., Chazal, G., Kukko-Lukjanov, T.-K., Lauri, S.E., Gaiarsa, J.-L., Zhou, L., Peret, A., Castrén, E., Tuominen, R.K., Crépel, V., Rivera, C., 2017. Depolarizing γ-aminobutyric acid contributes to glutamatergic network rewiring in epilepsy: GABA and Glu-ergic Rewiring. Ann. Neurol. 81, 251–265. https://doi.org/10.1002/ana.24870

Kraeuter, A.-K., Guest, P.C., Sarnyai, Z., 2019. The Elevated Plus Maze Test for Measuring Anxiety-Like Behavior in Rodents, in: Guest, P.C. (Ed.), Pre-Clinical Models, Methods in Molecular Biology. Springer New York, New York, NY, pp. 69–74. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_4

Kurki, S.N., Uvarov, P., Pospelov, A.S., Trontti, K., Hübner, A.K., Srinivasan, R., Watanabe, M., Hovatta, I., Hübner, C.A., Kaila, K., Virtanen, M.A., 2023. Expression patterns of NKCC1 in neurons and non-neuronal cells during cortico-hippocampal development. Cereb. Cortex 33, 5906–5923. https://doi.org/10.1093/cercor/bhac470

Kyrozis, A., Chudomel, O., Moshé, S.L., Galanopoulou, A.S., 2006. Sex-dependent maturation of GABAA receptor-mediated synaptic events in rat substantia nigra reticulata. Neurosci. Lett. 398, 1–5. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.12.018

Lau, A., Tymianski, M., 2010. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. Pflüg. Arch. - Eur. J. Physiol. 460, 525–542. https://doi.org/10.1007/s00424-010-0809-1

Lavoie, S., Sechrist, S., Quach, N., Ehsanian, R., Duong, T., Gotlib, I.H., Isaac, L., 2017. Depression in Men and Women One Year Following Traumatic Brain Injury (TBI): A TBI Model Systems Study. Front. Psychol. 8, 634. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00634

Lee, H.H.C., Walker, J.A., Williams, J.R., Goodier, R.J., Payne, J.A., Moss, S.J., 2007. Direct protein kinase C-dependent phosphorylation regulates the cell surface stability and activity of the potassium chloride cotransporter KCC2. J. Biol. Chem. 282, 29777–29784. https://doi.org/10.1074/jbc.M705053200

Levin, H., Kraus, M.F., 1994. The frontal lobes and traumatic brain injury. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 6, 443–454. https://doi.org/10.1176/jnp.6.4.443

Levin, H.S., Temkin, N.R., Barber, J., Nelson, L.D., Robertson, C., Brennan, J., Stein, M.B., Yue, J.K., Giacino, J.T., McCrea, M.A., Diaz-Arrastia, R., Mukherjee, P., Okonkwo, D.O., Boase, K., Markowitz, A.J., Bodien, Y., Taylor, S., Vassar, M.J., Manley, G.T., TRACK-TBI Investigators, Adeoye, O., Badjatia, N., Bullock, M.R., Chesnut, R., Corrigan, J.D., Crawford, K., Dikmen, S., Duhaime, A.-C., Ellenbogen, R., Feeser, V.R., Ferguson, A.R., Foreman, B., Gardner, R., Gaudette, E., Gonzalez, L., Gopinath, S., Gullapalli, R., Hemphill, J.C., Hotz, G., Jain, S., Keene, C.D., Korley, F.K., Kramer, J., Kreitzer, N., Lindsell, C., Machamer, J., Madden, C., Martin, A., McAllister, T., Merchant, R., Nolan, A., Ngwenya, L.B., Noel, F., Palacios, E., Puccio, A., Rabinowitz, M., Rosand, J., Sander, A., Satris, G., Schnyer, D., Seabury, S., Sun, X., Toga, A., Valadka, A., Wang, K., Yuh, E., Zafonte, R., 2021. Association of Sex and Age With Mild Traumatic Brain Injury-Related Symptoms: A TRACK-TBI Study. JAMA Netw. Open 4, e213046.

https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3046

Lewis, A., 1942. Discussion on Differential Diagnosis and Treatment of Post-Contusional States. Proc. R. Soc. Med. 35, 601–614.

Li, F.-F., Chen, X., Zhang, Y., Li, R., Li, X., 2021. The role of prepotent response inhibition and interference control in depression. Cognit. Neuropsychiatry 26, 441–454. https://doi.org/10.1080/13546805.2021.1987872

Li, X.-G., Somogyi, P., Ylinen, A., Buzsáki, G., 1994. The hippocampal CA3 network: An in vivo intracellular labeling study. J. Comp. Neurol. 339, 181–208. https://doi.org/10.1002/cne.903390204

LIGHTHALL, J.W., 1988. Controlled Cortical Impact: A New Experimental Brain Injury Model. J. Neurotrauma 5, 1–15. https://doi.org/10.1089/neu.1988.5.1

Lin, L.-F., Liou, T.-H., Hu, C.-J., Ma, H.-P., Ou, J.-C., Chiang, Y.-H., Chiu, W.-T., Tsai, S.-H., Chu, W.-C., 2015. Balance function and sensory integration after mild traumatic brain injury. Brain Inj. 29, 41–46. https://doi.org/10.3109/02699052.2014.955881

Lipsky, R.H., Witkin, J.M., Shafique, H., Smith, J.L., Cerne, R., Marini, A.M., 2024. Traumatic brain injury: molecular biomarkers, genetics, secondary consequences, and medical management. Front. Neurosci. 18, 1446076. https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1446076

Lisman, J.E., Idiart, M.A., 1995. Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. Science 267, 1512–1515. https://doi.org/10.1126/science.7878473

Liu, R., Wang, J., Liang, S., Zhang, G., Yang, X., 2020. Role of NKCC1 and KCC2 in Epilepsy: From Expression to Function. Front. Neurol. 10, 1407. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01407

Loftis, K.L., Price, J., Gillich, P.J., 2018. Evolution of the Abbreviated Injury Scale: 1990–2015. Traffic Inj. Prev. 19, S109–S113. https://doi.org/10.1080/15389588.2018.1512747

Lorente De Nó, R., 1934. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. J. Für Psychol. Neurol. 46, 113–177.

Lu, H., Ma, K., Jin, L., Zhu, H., Cao, R., 2018. 17β-estradiol rescues damages following traumatic brain injury from molecule to behavior in mice. J. Cell. Physiol. 233, 1712–1722. https://doi.org/10.1002/jcp.26083

Lucas, J.A., 2002. Memory, Overview, in: Ramachandran, V.S. (Ed.), Encyclopedia of the Human Brain. Academic Press, New York, pp. 817–833. https://doi.org/10.1016/B0-12-227210-2/00198-9

Lucke-Wold, B.P., Nguyen, L., Turner, R.C., Logsdon, A.F., Chen, Y.-W., Smith, K.E., Huber, J.D., Matsumoto, R., Rosen, C.L., Tucker, E.S., Richter, E., 2015. Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure. Seizure 33, 13–23. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.10.002

Luo, P., Fei, F., Zhang, L., Qu, Y., Fei, Z., 2011. The role of glutamate receptors in traumatic brain injury: Implications for postsynaptic density in pathophysiology. Brain Res. Bull. 85, 313–320. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.05.004

Luscher, B., Shen, Q., Sahir, N., 2011. The GABAergic Deficit Hypothesis of Major Depressive Disorder. Mol. Psychiatry 16, 383–406. https://doi.org/10.1038/mp.2010.120

Lyeth, B.G., Jenkins, L.W., Hamm, R.J., Dixon, C.E., Phillips, L.L., Clifton, G.L., Young, H.F., Hayes, R.L., 1990. Prolonged memory impairment in the absence of hippocampal cell death following traumatic brain injury in the rat. Brain Res. 526, 249–258. https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91229-a

Majumder, P., Mallela, A.K., Penmatsa, A., 2018. Transporters Through the Looking Glass: An Insight into the Mechanisms of Ion-Coupled Transport and Methods That Help Reveal Them. J. Indian Inst. Sci. 98, 283–300. https://doi.org/10.1007/s41745-018-0081-5

Malizia, A.L., Cunningham, V.J., Bell, C.J., Liddle, P.F., Jones, T., Nutt, D.J., 1998. Decreased Brain GABAA-Benzodiazepine Receptor Binding in Panic Disorder: Preliminary Results From a Quantitative PET Study. Arch. Gen. Psychiatry 55, 715–720. https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.8.715

Marcondes, F.K., Miguel, K.J., Melo, L.L., Spadari-Bratfisch, R.C., 2001. Estrous cycle influences the response of female rats in the elevated plus-maze test. Physiol. Behav. 74, 435–440. https://doi.org/10.1016/s0031-9384(01)00593-5

Mark, L.P., Prost, R.W., Ulmer, J.L., Smith, M.M., Daniels, D.L., Strottmann, J.M., Brown, W.D., Hacein-Bey, L., 2001. Pictorial Review of Glutamate Excitotoxicity: Fundamental Concepts for Neuroimaging. AJNR Am. J. Neuroradiol. 22, 1813–1824.

Marklund, N., 2016. Rodent Models of Traumatic Brain Injury: Methods and Challenges, in: Kobeissy, F.H., Dixon, C.E., Hayes, R.L., Mondello, S. (Eds.), Injury Models of the Central Nervous System, Methods in Molecular Biology. Springer New York, New York, NY, pp. 29–46. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3816-2_3

Marklund, N., Hillered, L., 2011. Animal modelling of traumatic brain injury in preclinical drug development: where do we go from here? Br. J. Pharmacol. 164, 1207–1229. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01163.x

Marshman, L.A.G., Jakabek, D., Hennessy, M., Quirk, F., Guazzo, E.P., 2013. Post-traumatic amnesia. J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas. 20, 1475–1481. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.11.022

Masson, F., 2000. Épidémiologie des traumatismes crâniens graves. Ann. Fr. Anesth. Réanimation 19, 261–269. https://doi.org/10.1016/S0750-7658(99)00145-8

Mathias, J.L., Wheaton, P., 2007. Changes in attention and information-processing speed following severe traumatic brain injury: a meta-analytic review. Neuropsychology 21, 212–223. https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.2.212

McAllister, T.W., 2011. Neurobiological consequences of traumatic brain injury. Dialogues

Clin. Neurosci. 13, 287–300. https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.2/tmcallister

MCALLISTER, T.W., 2008. Neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury: evaluation and management. World Psychiatry 7, 3–10.

McCarthy, M.M., Arnold, A.P., Ball, G.F., Blaustein, J.D., De Vries, Geert.J., 2012. Sex Differences in the Brain: The Not So Inconvenient Truth. J. Neurosci. 32, 2241–2247. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5372-11.2012

McCarthy, M.M., Wright, C.L., 2017. Convergence of Sex Differences and the Neuroimmune System in Autism Spectrum Disorder. Biol. Psychiatry 81, 402–410. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.10.004

McCrae, R.R., John, O.P., 1992. An Introduction to the Five-Factor Model and Its Applications. J. Pers. 60, 175–215. https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.1992.tb00970.x

McCrory, P., Meeuwisse, W.H., Dvořák, J., Echemendia, R.J., Engebretsen, L., Feddermann-Demont, N., McCrea, M., Makdissi, M., Patricios, J., Schneider, K.J., Sills, A.K., 2017. 5th International Conference on Concussion in Sport (Berlin). Br. J. Sports Med. 51, 837–837. https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097878

McDonald, A.J., Mott, D.D., 2017. Functional Neuroanatomy of Amygdalohippocampal Interconnections and Their Role in Learning and Memory. J. Neurosci. Res. 95, 797–820. https://doi.org/10.1002/jnr.23709

McDowell, S., Whyte, J., D'Esposito, M., 1997. Working memory impairments in traumatic brain injury: evidence from a dual-task paradigm. Neuropsychologia 35, 1341–1353. https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00082-1

McGrath, T., Baskerville, R., Rogero, M., Castell, L., 2022. Emerging Evidence for the Widespread Role of Glutamatergic Dysfunction in Neuropsychiatric Diseases. Nutrients 14, 917. https://doi.org/10.3390/nu14050917

Mckee, A.C., Daneshvar, D.H., 2015. The neuropathology of traumatic brain injury, in: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, pp. 45–66. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52892-6.00004-0

Mercado, A., Mount, D.B., Gamba, G., 2004. Electroneutral Cation-Chloride Cotransporters in the Central Nervous System. Neurochem. Res. 29, 17–25. https://doi.org/10.1023/B:NERE.0000010432.44566.21

Meyer, J.H., Ginovart, N., Boovariwala, A., Sagrati, S., Hussey, D., Garcia, A., Young, T., Praschak-Rieder, N., Wilson, A.A., Houle, S., 2006. Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. Arch. Gen. Psychiatry 63, 1209–1216. https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1209

Mir, F.R., Carrer, H.F., Cambiasso, M.J., 2017. Sex differences in depolarizing actions of GABAA receptor activation in rat embryonic hypothalamic neurons. Eur. J.

Neurosci. 45, 521–527. https://doi.org/10.1111/ejn.13467

Mira, R.G., Lira, M., Cerpa, W., 2021. Traumatic Brain Injury: Mechanisms of Glial Response. Front. Physiol. 12. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.740939

Moini, J., Koenitzer, J., LoGalbo, A., 2021. Chapter 1 - Brain structures and functions, in: Moini, J., Koenitzer, J., LoGalbo, A. (Eds.), Global Emergency of Mental Disorders. Academic Press, pp. 3–30. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85837-3.00023-6

Mombereau, C., Kaupmann, K., Gassmann, M., Bettler, B., van der Putten, H., Cryan, J.F., 2005. Altered anxiety and depression-related behaviour in mice lacking GABAB(2) receptor subunits. Neuroreport 16, 307–310. https://doi.org/10.1097/00001756-200502280-00021

Monteleone, P., Serritella, C., Martiadis, V., Maj, M., 2008. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. Bipolar Disord. 10, 95–100. https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00459.x

Mori, N., Wada, J.A., 1987. Bidirectional transfer between kindling induced by excitatory amino acids and electrical stimulation. Brain Res. 425, 45–48. https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)90481-1

Morimoto, K., Fahnestock, M., Racine, R.J., 2004. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. Prog. Neurobiol. 73, 1–60. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.03.009

Morrison, B., Saatman, K.E., Meaney, D.F., McIntosh, T.K., 1998. In Vitro Central Nervous System Models of Mechanically Induced Trauma: A Review. J. Neurotrauma 15, 911–928. https://doi.org/10.1089/neu.1998.15.911

Moser, E.I., Kropff, E., Moser, M.-B., 2008. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. Annu. Rev. Neurosci. 31, 69–89. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723

Mozrzymas, J.W., 2004. Dynamism of GABAA receptor activation shapes the "personality" of inhibitory synapses. Neuropharmacology 47, 945–960. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.07.003

MROZEK, S., 2016. Traumatisme crânien grave à la phase aiguë.

Mukherjee, S., Arisi, G.M., Mims, K., Hollingsworth, G., O'Neil, K., Shapiro, L.A., 2020. Neuroinflammatory mechanisms of post-traumatic epilepsy. J. Neuroinflammation 17, 193. https://doi.org/10.1186/s12974-020-01854-w

Murguía-Castillo, J., Beas-Zárate, C., Rivera-Cervantes, M.C., Feria-Velasco, A.I., Ureña-Guerrero, M.E., 2013. NKCC1 and KCC2 protein expression is sexually dimorphic in the hippocampus and entorhinal cortex of neonatal rats. Neurosci. Lett. 552, 52–57. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.07.038

Myers-Schulz, B., Koenigs, M., 2012. Functional anatomy of ventromedial prefrontal cortex: implications for mood and anxiety disorders. Mol. Psychiatry 17, 132–141. https://doi.org/10.1038/mp.2011.88

Nadel, L., Moscovitch, M., 1997. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. Curr. Opin. Neurobiol. 7, 217–227. https://doi.org/10.1016/s0959-4388(97)80010-4

Nakamura, M., Raghupathi, R., Merry, D.E., Scherbel, U., Saatman, K.E., Mcintosh, T.K., 1999. Overexpression of Bcl-2 is neuroprotective after experimental brain injury in transgenic mice. J. Comp. Neurol. 412, 681–692. https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19991004)412:4<681::aid-cne9>3.0.co;2-f

Neath, I., Surprenant, A.M., 2015. Proactive Interference, in: Wright, J.D. (Ed.), International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition). Elsevier, Oxford, pp. 1–8. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097086-8.51054-X

Neves, G., Cooke, S.F., Bliss, T.V.P., 2008. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. Nat. Rev. Neurosci. 9, 65–75. https://doi.org/10.1038/nrn2303

Ng, S.Y., Lee, A.Y.W., 2019. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. Front. Cell. Neurosci. 13. https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00528

Nie, Z., Tan, L., Niu, J., Wang, B., 2022. The role of regulatory necrosis in traumatic brain injury. Front. Mol. Neurosci. 15, 1005422. https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1005422

Ning, Y.-L., Zhou, Y.-G., 2015. Shock tubes and blast injury modeling. Chin. J. Traumatol. 18, 187–193. https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2015.04.005

Ochi, F., Esquenazi, A., Hirai, B., Talaty, M., 1999. Temporal-spatial feature of gait after traumatic brain injury. J. Head Trauma Rehabil. 14, 105–115. https://doi.org/10.1097/00001199-199904000-00002

O'Keefe, J., Dostrovsky, J., 1971. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. Brain Res. 34, 171–175. https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1

O'Keefe, J., Recce, M.L., 1993. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. Hippocampus 3, 317–330. https://doi.org/10.1002/hipo.450030307

O'Keefe, J.M., Nadel, L., O'Keefe, J., 1978. The hippocampus as a cognitive map. Clarendon Press, Oxford.

Olton, D.S., 1987. The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology. Physiol. Behav. 40, 793–797. https://doi.org/10.1016/0031-9384(87)90286-1

Olton, D.S., Papas, B.C., 1979. Spatial memory and hippocampal function. Neuropsychologia 17, 669–682. https://doi.org/10.1016/0028-3932(79)90042-3

O'Mara, S., 2005. The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. J. Anat. 207, 271–282. https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00446.x

O'Mara, S.M., Commins, S., Anderson, M., Gigg, J., 2001. The subiculum: a review of form, physiology and function. Prog. Neurobiol. 64, 129–155. https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00054-x

O'Phelan, K.H., Park, D., Efird, J.T., Johnson, K., Albano, M., Beniga, J., Green, D.M., Chang, C.W.J., 2009. Patterns of Increased Intracranial Pressure After Severe Traumatic Brain Injury. Neurocrit. Care 10, 280–286. https://doi.org/10.1007/s12028-008-9183-7

Osier, N.D., Dixon, C.E., 2016. The Controlled Cortical Impact Model: Applications, Considerations for Researchers, and Future Directions. Front. Neurol. 7. https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00134

Othman, M.Z., Hassan, Z., Che Has, A.T., 2022. Morris water maze: a versatile and pertinent tool for assessing spatial learning and memory. Exp. Anim. 71, 264–280. https://doi.org/10.1538/expanim.21-0120

Padilla-Coreano, N., Canetta, S., Mikofsky, R.M., Alway, E., Passecker, J., Myroshnychenko, M.V., Garcia-Garcia, A.L., Warren, R., Teboul, E., Blackman, D.R., Morton, M.P., Hupalo, S., Tye, K.M., Kellendonk, C., Kupferschmidt, D.A., Gordon, J.A., 2019. Hippocampal-Prefrontal Theta Transmission Regulates Avoidance Behavior. Neuron 104, 601-610.e4. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.08.006

Papez, J.W., 1995. A proposed mechanism of emotion. 1937. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 7, 103–112. https://doi.org/10.1176/jnp.7.1.103

Parker, T.D., Rees, R., Rajagopal, S., Griffin, C., Goodliffe, L., Dilley, M., Jenkins, P.O., 2022. Post-traumatic amnesia. Pract. Neurol. 22, 129–137. https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003056

Patel, J., Luke, N.D., Alaie, M., 2024. Bilateral Subdural Hematomas Without Midline Shift: A Case Report. Cureus. https://doi.org/10.7759/cureus.72220

Paterno, R., Folweiler, K.A., Cohen, A.S., 2017. Pathophysiology and Treatment of Memory Dysfunction after Traumatic Brain Injury. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 17, 52. https://doi.org/10.1007/s11910-017-0762-x

Pause, B.M., Zlomuzica, A., Kinugawa, K., Mariani, J., Pietrowsky, R., Dere, E., 2013. Perspectives on episodic-like and episodic memory. Front. Behav. Neurosci. 7, 33. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00033

Payne, J.A., Forbush, B., 1995. Molecular characterization of the epithelial Na-K-Cl cotransporter isoforms. Curr. Opin. Cell Biol. 7, 493–503. https://doi.org/10.1016/0955-0674(95)80005-0

Payne, J.A., Rivera, C., Voipio, J., Kaila, K., 2003. Cation–chloride co-transporters in neuronal communication, development and trauma. Trends Neurosci. 26, 199–206. https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00068-7

Payne, J.A., Stevenson, T.J., Donaldson, L.F., 1996. Molecular Characterization of a Putative K-Cl Cotransporter in Rat Brain. J. Biol. Chem. 271, 16245–16252. https://doi.org/10.1074/jbc.271.27.16245

Pease, M., Gonzalez-Martinez, J., Puccio, A., Nwachuku, E., Castellano, J.F., Okonkwo, D.O., Elmer, J., 2022. Risk Factors and Incidence of Epilepsy after Severe Traumatic Brain Injury. Ann. Neurol. 92, 663–669. https://doi.org/10.1002/ana.26443

Pease, M., Gupta, K., Moshé, S.L., Correa, D.J., Galanopoulou, A.S., Okonkwo, D.O., Gonzalez-Martinez, J., Shutter, L., Diaz-Arrastia, R., Castellano, J.F., 2024. Insights into epileptogenesis from post-traumatic epilepsy. Nat. Rev. Neurol. 20, 298–312. https://doi.org/10.1038/s41582-024-00954-y

Pedersen, S.F., O'Donnell, M.E., Anderson, S.E., Cala, P.M., 2006. Physiology and pathophysiology of Na^+ /H^+ exchange and Na^+ -K^+ -2Cl^- cotransport in the heart, brain, and blood. Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol. 291, R1–R25. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00782.2005

Peerboom, C., Wierenga, C.J., 2021. The postnatal GABA shift: A developmental perspective. Neurosci. Biobehav. Rev. 124, 179–192. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.024

Peeters, W., Van Den Brande, R., Polinder, S., Brazinova, A., Steyerberg, E.W., Lingsma, H.F., Maas, A.I.R., 2015. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. Acta Neurochir. (Wien) 157, 1683–1696. https://doi.org/10.1007/s00701-015-2512-7

Pellegrino, C., Gubkina, O., Schaefer, M., Becq, H., Ludwig, A., Mukhtarov, M., Chudotvorova, I., Corby, S., Salyha, Y., Salozhin, S., Bregestovski, P., Medina, I., 2011. Knocking down of the KCC2 in rat hippocampal neurons increases intracellular chloride concentration and compromises neuronal survival. J. Physiol. 589, 2475–2496. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.203703

Perrin, P.B., Krch, D., Sutter, M., Snipes, D.J., Arango-Lasprilla, J.C., Kolakowsky-Hayner, S.A., Wright, J., Lequerica, A., 2014. Racial/ethnic disparities in mental health over the first 2 years after traumatic brain injury: a model systems study. Arch. Phys. Med. Rehabil. 95, 2288–2295. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.07.409

Perrot-Sinal, T.S., Sinal, C.J., Reader, J.C., Speert, D.B., McCarthy, M.M., 2007. Sex Differences in the Chloride Cotransporters, NKCC1 and KCC2, in the Developing Hypothalamus. J. Neuroendocrinol. 19, 302–308. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2007.01530.x

Petty, F., Sherman, A.D., 1984. Plasma GABA levels in psychiatric illness. J. Affect. Disord. 6, 131–138. https://doi.org/10.1016/0165-0327(84)90018-1

Picardo, M.A., Guigue, P., Bonifazi, P., Batista-Brito, R., Allene, C., Ribas, A., Fishell, G., Baude, A., Cossart, R., 2011. Pioneer GABA cells comprise a subpopulation of hub neurons

in the developing hippocampus. Neuron 71, 695–709. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.06.018

Pietersen, A.N.J., Ward, P.D., Hagger-Vaughan, N., Wiggins, J., Jefferys, J.G.R., Vreugdenhil, M., 2014. Transition between fast and slow gamma modes in rat hippocampus area CA1 *in vitro* is modulated by slow CA3 gamma oscillations. J. Physiol. 592, 605–620. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.263889

Pitkänen, A., Ekolle Ndode-Ekane, X., Lapinlampi, N., Puhakka, N., 2019. Epilepsy biomarkers – Toward etiology and pathology specificity. Neurobiol. Dis., Antiepileptogenesis following Traumatic Brain Injury 123, 42–58. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.007

Pitkänen, A., Kelly, J.L., Amaral, D.G., 2002. Projections from the lateral, basal, and accessory basal nuclei of the amygdala to the entorhinal cortex in the macaque monkey. Hippocampus 12, 186–205. https://doi.org/10.1002/hipo.1099

Pitkänen, A., Lukasiuk, K., Dudek, F.E., Staley, K.J., 2015. Epileptogenesis. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 5, a022822. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022822

Pitts, M., 2018. Barnes Maze Procedure for Spatial Learning and Memory in Mice. BIO-Protoc. 8. https://doi.org/10.21769/BioProtoc.2744

Postolache, T.T., Wadhawan, A., Can, A., Lowry, C.A., Woodbury, M., Makkar, H., Hoisington, A.J., Scott, A.J., Potocki, E., Benros, M.E., Stiller, J.W., 2020. Inflammation in Traumatic Brain Injury. J. Alzheimers Dis. JAD 74, 1–28. https://doi.org/10.3233/JAD-191150

Poulot-Becq-Giraudon, Y., Sauvage, M.-A.C., Escartin, C., 2022. Astrocytes réactifs et maladies cérébrales - Biomarqueurs et cibles thérapeutiques. médecine/sciences 38, 786–794. https://doi.org/10.1051/medsci/2022104

Ragaisis, V., 2002. [Brain contusion: morphology, pathogenesis and treatment]. Med. Kaunas Lith. 38, 243–249; quiz 354.

Raghupathi, R., Fernandez, S.C., Murai, H., Trusko, S.P., Scott, R.W., Nishioka, W.K., McIntosh, T.K., 1998. BCL-2 overexpression attenuates cortical cell loss after traumatic brain injury in transgenic mice. J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab. 18, 1259–1269. https://doi.org/10.1097/00004647-199811000-00013

Raible, D.J., Frey, L.C., Cruz Del Angel, Y., Russek, S.J., Brooks-Kayal, A.R., 2012. GABAA Receptor Regulation after Experimental Traumatic Brain Injury. J. Neurotrauma 29, 2548–2554. https://doi.org/10.1089/neu.2012.2483

Raisman, G., Cowan, W.M., Powell, T.P.S., 1965. THE EXTRINSIC AFFERENT, COMMISSURAL AND ASSOCIATION FIBRES OF THE HIPPOCAMPUS. Brain 88, 963–996. https://doi.org/10.1093/brain/88.5.963

Rajkowska, G., O'Dwyer, G., Teleki, Z., Stockmeier, C.A., Miguel-Hidalgo, J.J., 2007. GABAergic Neurons Immunoreactive for Calcium Binding Proteins are Reduced in

the Prefrontal Cortex in Major Depression. Neuropsychopharmacology 32, 471–482. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301234

Ranck, J. B. Jr, Ranck, J. B. J., 1984. Head direction cells in the deep cell layer of dorsal presubiculum in freely moving rats. Soc. Neurosci. Abstr. 10, 599–599.

Randall, J., Thorne, T., Delpire, E., 1997. Partial cloning and characterization of Slc12a2: the gene encoding the secretory Na+-K+-2Cl- cotransporter. Am. J. Physiol. 273, C1267-1277. https://doi.org/10.1152/ajpcell.1997.273.4.C1267

Rao, V., Lyketsos, C., 2000. Neuropsychiatric Sequelae of Traumatic Brain Injury. Psychosomatics 41, 95–103. https://doi.org/10.1176/appi.psy.41.2.95

Rapp, P.E., Keyser, D.O., Albano, A., Hernandez, R., Gibson, D.B., Zambon, R.A., Hairston, W.D., Hughes, J.D., Krystal, A., Nichols, A.S., 2015. Traumatic Brain Injury Detection Using Electrophysiological Methods. Front. Hum. Neurosci. 9, 11. https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00011

Raymont, V., Salazar, A.M., Lipsky, R., Goldman, D., Tasick, G., Grafman, J., 2010. Correlates of posttraumatic epilepsy 35 years following combat brain injury(CME). Neurology 75, 224–229. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e8e6d0

Ricard-Hibon, A., Marty, J., 2000. Prise en charge du traumatisé crânien grave dans les 24 premières heures. Réanimation et stratégie diagnostique initiales. Ann. Fr. Anesth. Réanimation 19, 286–295. https://doi.org/10.1016/S0750-7658(99)00149-5

Ries, S.K., Schendel, K.L., Herron, T.J., Dronkers, N.F., Baldo, J.V., Turken, A.U., 2021. Neural Underpinnings of Proactive Interference in Working Memory: Evidence From Patients With Unilateral Lesions. Front. Neurol. 12, 607273. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.607273

Rigon, A., Turkstra, L., Mutlu, B., Duff, M., 2016. THE FEMALE ADVANTAGE: SEX AS A POSSIBLE PROTECTIVE FACTOR AGAINST EMOTION RECOGNITION IMPAIRMENT FOLLOWING TRAUMATIC BRAIN INJURY. Cogn. Affect. Behav. Neurosci. 16, 866–875. https://doi.org/10.3758/s13415-016-0437-0

Risling, M., Davidsson, J., 2012. Experimental Animal Models for Studies on the Mechanisms of Blast-Induced Neurotrauma. Front. Neurol. 3, 30. https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00030

Rivera, C., Li, H., Thomas-Crusells, J., Lahtinen, H., Viitanen, T., Nanobashvili, A., Kokaia, Z., Airaksinen, M.S., Voipio, J., Kaila, K., Saarma, M., 2002. BDNF-induced TrkB activation down-regulates the K+–Cl− cotransporter KCC2 and impairs neuronal Cl− extrusion. J. Cell Biol. 159, 747–752. https://doi.org/10.1083/jcb.200209011

Rivera, C., Voipio, J., Payne, J.A., Ruusuvuori, E., Lahtinen, H., Lamsa, K., Pirvola, U., Saarma, M., Kaila, K., 1999. The K+/Cl- co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. Nature 397, 251–255. https://doi.org/10.1038/16697

Rivera, C., Voipio, J., Thomas-Crusells, J., Li, H., Emri, Z., Sipilä, S., Payne, J.A., Minichiello, L.,

Saarma, M., Kaila, K., 2004. Mechanism of Activity-Dependent Downregulation of the Neuron-Specific K-Cl Cotransporter KCC2. J. Neurosci. 24, 4683–4691. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5265-03.2004

Robinson, C., Apgar, C., Shapiro, L.A., 2016. Astrocyte Hypertrophy Contributes to Aberrant Neurogenesis after Traumatic Brain Injury. Neural Plast. 2016, 1347987. https://doi.org/10.1155/2016/1347987

Rochat, L., Beni, C., Annoni, J.-M., Vuadens, P., Van der Linden, M., 2013. How inhibition relates to impulsivity after moderate to severe traumatic brain injury. J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS 19, 890–898. https://doi.org/10.1017/S1355617713000672

Rochat, L., Beni, C., Billieux, J., Annoni, J.-M., Van der Linden, M., 2011. How Impulsivity Relates to Compulsive Buying and the Burden Perceived by Caregivers after Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury. Psychopathology 44, 158–164. https://doi.org/10.1159/000322454

Rochat, L., Beni, C., Billieux, J., Azouvi, P., Annoni, J.-M., Van der Linden, M., 2010. Assessment of impulsivity after moderate to severe traumatic brain injury. Neuropsychol. Rehabil. 20, 778–797. https://doi.org/10.1080/09602011.2010.495245

Romine, J., Gao, X., Chen, J., 2014. Controlled Cortical Impact Model for Traumatic Brain Injury. J. Vis. Exp. 51781. https://doi.org/10.3791/51781

Roof, R.L., Hall, E.D., 2000. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. J. Neurotrauma 17, 367–388. https://doi.org/10.1089/neu.2000.17.367

Royer, S., Zemelman, B.V., Losonczy, A., Kim, J., Chance, F., Magee, J.C., Buzsáki, G., 2012. Control of timing, rate and bursts of hippocampal place cells by dendritic and somatic inhibition. Nat. Neurosci. 15, 769–775. https://doi.org/10.1038/nn.3077

Rubartelli, A., Lotze, M.T., 2007. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. Trends Immunol. 28, 429–436. https://doi.org/10.1016/j.it.2007.08.004

Rubin, R.D., Watson, P.D., Duff, M.C., Cohen, N.J., 2014. The role of the hippocampus in flexible cognition and social behavior. Front. Hum. Neurosci. 8. https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00742

Ruden, J.B., Dugan, L.L., Konradi, C., 2021. Parvalbumin interneuron vulnerability and brain disorders. Neuropsychopharmacology 46, 279–287. https://doi.org/10.1038/s41386-020-0778-9

Rudy, B., Fishell, G., Lee, S., Hjerling-Leffler, J., 2011. Three groups of interneurons account for nearly 100% of neocortical GABAergic neurons. Dev. Neurobiol. 71, 45–61. https://doi.org/10.1002/dneu.20853

Rudy, B., McBain, C.J., 2001. Kv3 channels: voltage-gated K+ channels designed for high-

frequency repetitive firing. Trends Neurosci. 24, 517–526. https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01892-0

Sallinen, R., Tornberg, J., Putkiranta, M., Horelli-Kuitunen, N., Airaksinen, M.S., Wessman, M., 2001. Chromosomal localization of SLC12A5/*Slc12a5*, the human and mouse genes for the neuron-specific K^+-Cl^- cotransporter (KCC2) defines a new region of conserved homology. Cytogenet. Genome Res. 94, 67–70. https://doi.org/10.1159/000048785

Sanacora, G., Gueorguieva, R., Epperson, C.N., Wu, Y.-T., Appel, M., Rothman, D.L., Krystal, J.H., Mason, G.F., 2004. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. Arch. Gen. Psychiatry 61, 705–713. https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.7.705

Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C., Hen, R., 2003. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Science 301, 805–809. https://doi.org/10.1126/science.1083328

Santé publique France, 2019. Épidémiologie des traumatismes crâniens en France et dans les pays occidentaux p66.

Santhakumar, V., Ratzliff, A.D.H., Jeng, J., Toth, Z., Soltesz, I., 2001a. Long-term hyperexcitability in the hippocampus after experimental head trauma. Ann. Neurol. 50, 708–717. https://doi.org/10.1002/ana.1230

Santhakumar, V., Ratzliff, A.D.H., Jeng, J., Toth, Z., Soltesz, I., 2001b. Long-term hyperexcitability in the hippocampus after experimental head trauma. Ann. Neurol. 50, 708–717. https://doi.org/10.1002/ana.1230

Savardi, A., Borgogno, M., De Vivo, M., Cancedda, L., 2021. Pharmacological tools to target NKCC1 in brain disorders. Trends Pharmacol. Sci. 42, 1009–1034. https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.09.005

Savardi, A., Borgogno, M., Narducci, R., La Sala, G., Ortega, J.A., Summa, M., Armirotti, A., Bertorelli, R., Contestabile, A., De Vivo, M., Cancedda, L., 2020. Discovery of a Small Molecule Drug Candidate for Selective NKCC1 Inhibition in Brain Disorders. Chem 6, 2073–2096. https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.06.017

Savardi, A., Patricelli Malizia, A., De Vivo, M., Cancedda, L., Borgogno, M., 2023. Preclinical Development of the Na-K-2Cl Co-transporter-1 (NKCC1) Inhibitor ARN23746 for the Treatment of Neurodevelopmental Disorders. ACS Pharmacol. Transl. Sci. 6, 1–11. https://doi.org/10.1021/acsptsci.2c00197

Schober, M.E., Requena, D.F., Davis, L.J., Metzger, R.R., Bennett, K.S., Morita, D., Niedzwecki, C., Yang, Z., Wang, K.K.W., 2014. Alpha II Spectrin breakdown products in immature Sprague Dawley rat hippocampus and cortex after traumatic brain injury. Brain Res. 1574, 105–112. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.05.046

Schoepfer, K.J., Xu, Y., Wilber, A.A., Wu, W., Kabbaj, M., 2020. Sex differences and effects of estrous stage on hippocampal-prefrontal theta communications.

https://doi.org/10.1101/2020.05.16.099739

Schoettker, P., Mustaki, J.-P., Porchet, F., Fishman, D., 2001. Prise en charge des traumatismes crâniens en médecine pré-hospitalière : pourquoi et comment. Rev. Médicale Suisse 59, 1936–1939. https://doi.org/10.53738/REVMED.2001.59.2363.1936

Schousboe∗, A., Waagepetersen, H.S., 2003. Role of astrocytes in homeostasis of glutamate and GABA during physiological and pathophysiological conditions, in: Advances in Molecular and Cell Biology, Non-Neuronal Cells of the Nervous System: Function and Dysfunction. Elsevier, pp. 461–474. https://doi.org/10.1016/S1569-2558(03)31020-3

Schuhmann, M.U., Mokhtarzadeh, M., Stichtenoth, D.O., Skardelly, M., Klinge, P.M., Gutzki, F.M., Samii, M., Brinker, T., 2003. Temporal profiles of cerebrospinal fluid leukotrienes, brain edema and inflammatory response following experimental brain injury. Neurol. Res. 25, 481–491. https://doi.org/10.1179/016164103101201896

Schwarzbach, E., Bonislawski, D.P., Xiong, G., Cohen, A.S., 2006. Mechanisms Underlying the Inability to Induce Area CA1 LTP in the Mouse After Traumatic Brain Injury. Hippocampus 16, 541–550. https://doi.org/10.1002/hipo.20183

Scott, M.C., Prabhakara, K.S., Walters, A.J., Olson, S.D., Cox, C.S., 2022. Determining Sex-Based Differences in Inflammatory Response in an Experimental Traumatic Brain Injury Model. Front. Immunol. 13. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.753570

Scoville, W.B., Milner, B., 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 20, 11–21. https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11

Seel, R.T., Kreutzer, J.S., Rosenthal, M., Hammond, F.M., Corrigan, J.D., Black, K., 2003. Depression after traumatic brain injury: a National Institute on Disability and Rehabilitation Research Model Systems multicenter investigation. Arch. Phys. Med. Rehabil. 84, 177–184. https://doi.org/10.1053/apmr.2003.50106

Segal, M., Bloom, F.E., 1976. The action of norepinephrine in the rat hippocampus. IV. The effects of locus coeruleus stimulation on evoked hippocampal unit activity. Brain Res. 107, 513–525. https://doi.org/10.1016/0006-8993(76)90141-4

Segal, M., Landis, S., 1974. Afferents to the hippocampus of the rat studied with the method of retrograde transport of horseradish peroxidase. Brain Res. 78, 1–15. https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90349-7

Seibenhener, M.L., Wooten, M.C., 2015. Use of the Open Field Maze to Measure Locomotor and Anxiety-like Behavior in Mice. J. Vis. Exp. JoVE 52434. https://doi.org/10.3791/52434

Sekhon, S., Sharma, R., Cascella, M., 2024. Thunderclap Headache, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Sharbafshaaer, M., Hashemzahi, Z., Thomas, P., Keshtegar, S., 2020. Traumatic brain injury

(TBI): exploring degrees and causes of TBI in mental health impairment by comprising gender differences. J. Bras. Psiquiatr. 69, 263–268. https://doi.org/10.1590/0047-2085000000292

Sharp, D.J., Scott, G., Leech, R., 2014. Network dysfunction after traumatic brain injury. Nat. Rev. Neurol. 10, 156–166. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.15

Shi, K., Zhang, J., Dong, J.-F., Shi, F.-D., 2019. Dissemination of brain inflammation in traumatic brain injury. Cell. Mol. Immunol. 16, 523–530. https://doi.org/10.1038/s41423-019-0213-5

Shi, Y., 2013. Common Folds and Transport Mechanisms of Secondary Active Transporters. Annu. Rev. Biophys. 42, 51–72. https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-083012-130429

Shulga, A., Magalhães, A.C., Autio, H., Plantman, S., di Lieto, A., Nykjær, A., Carlstedt, T., Risling, M., Arumäe, U., Castrén, E., Rivera, C., 2012. The loop diuretic bumetanide blocks posttraumatic p75NTR upregulation and rescues injured neurons. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 32, 1757–1770. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3282-11.2012

Sieghart, W., 1995. Structure and pharmacology of gamma-aminobutyric acidA receptor subtypes. Pharmacol. Rev. 47, 181–234.

Sigel, E., Steinmann, M.E., 2012. Structure, Function, and Modulation of GABAA Receptors*. J. Biol. Chem. 287, 40224–40231. https://doi.org/10.1074/jbc.R112.386664

Sigurdsson, T., Duvarci, S., 2016. Hippocampal-Prefrontal Interactions in Cognition, Behavior and Psychiatric Disease. Front. Syst. Neurosci. 9. https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00190

Sik, A., Penttonen, M., Buzsáki, G., 1997. Interneurons in the hippocampal dentate gyrus: an in vivo intracellular study. Eur. J. Neurosci. 9, 573–588. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01634.x

Simon, P., Dupuis, R., Costentin, J., 1994. Thigmotaxis as an index of anxiety in mice. Influence of dopaminergic transmissions. Behav. Brain Res. 61, 59–64. https://doi.org/10.1016/0166-4328(94)90008-6

Skandsen, T., Kvistad, K.A., Solheim, O., Strand, I.H., Folvik, M., Vik, A., 2010. Prevalence and impact of diffuse axonal injury in patients with moderate and severe head injury: a cohort study of early magnetic resonance imaging findings and 1-year outcome: Clinical article. J. Neurosurg. 113, 556–563. https://doi.org/10.3171/2009.9.JNS09626

Smederevac, S., Mitrović, D., Mihić, L., Sadiković, S., Dinić, B.M., Milutinović, A., Belopavlović, R., Corr, P.J., 2024. Demarcation of anxiety and fear: Evidence from behavioral genetics. J. Affect. Disord. 373, 208–218. https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.12.101

Smith, D.H., Meaney, D.F., Shull, W.H., 2003. Diffuse Axonal Injury in Head Trauma. J. Head

Trauma Rehabil. 18, 307.

Soares, H.D., Hicks, R.R., Smith, D., McIntosh, T.K., 1995. Inflammatory leukocytic recruitment and diffuse neuronal degeneration are separate pathological processes resulting from traumatic brain injury. J. Neurosci. 15, 8223–8233. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-12-08223.1995

Soltesz, I., Deschênes, M., 1993. Low- and high-frequency membrane potential oscillations during theta activity in CA1 and CA3 pyramidal neurons of the rat hippocampus under ketamine-xylazine anesthesia. J. Neurophysiol. 70, 97–116. https://doi.org/10.1152/jn.1993.70.1.97

Somogyi, P., 1977. A specific "axo-axonal" interneuron in the visual cortex of the rat. Brain Res. 136, 345–350. https://doi.org/10.1016/0006-8993(77)90808-3

Somogyi, P., Katona, L., Klausberger, T., Lasztóczi, B., Viney, T.J., 2014. Temporal redistribution of inhibition over neuronal subcellular domains underlies state-dependent rhythmic change of excitability in the hippocampus. Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci. 369, 20120518. https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0518

Soriano, E., Frotscher, M., 1989. A GABAergic axo-axonic cell in the fascia dentata controls the main excitatory hippocampal pathway. Brain Res. 503, 170–174. https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91722-8

Sowers, J.L., Sowers, M.L., Shavkunov, A.S., Hawkins, B.E., Wu, P., DeWitt, D.S., Prough, D.S., Zhang, K., 2021. Traumatic brain injury induces region-specific glutamate metabolism changes as measured by multiple mass spectrometry methods. iScience 24, 103108. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103108

Spalding, K.L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H.B., Boström, E., Westerlund, I., Vial, C., Buchholz, B.A., Possnert, G., Mash, D.C., Druid, H., Frisén, J., 2013. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. Cell 153, 1219–1227. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.002

Squire, L.R., 1986. Mechanisms of memory. Science 232, 1612–1619. https://doi.org/10.1126/science.3086978

Staley, K.J., Mody, I., 1992. Shunting of excitatory input to dentate gyrus granule cells by a depolarizing GABAA receptor-mediated postsynaptic conductance. J. Neurophysiol. 68, 197–212. https://doi.org/10.1152/jn.1992.68.1.197

Stamler, J.S., Lamas, S., Fang, F.C., 2001. Nitrosylation. the prototypic redox-based signaling mechanism. Cell 106, 675–683. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00495-0

Stedehouder, J., Kushner, S.A., 2017. Myelination of parvalbumin interneurons: a parsimonious locus of pathophysiological convergence in schizophrenia. Mol. Psychiatry 22, 4–12. https://doi.org/10.1038/mp.2016.147

Stein, M.B., McAllister, T.W., 2009. Exploring the convergence of posttraumatic stress disorder and mild traumatic brain injury. Am. J. Psychiatry 166, 768–776.

https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08101604

Stemper, B.D., Shah, A.S., Pintar, F.A., McCrea, M., Kurpad, S.N., Glavaski-Joksimovic, A., Olsen, C., Budde, M.D., 2015. Head rotational acceleration characteristics influence behavioral and diffusion tensor imaging outcomes following concussion. Ann. Biomed. Eng. 43, 1071–1088. https://doi.org/10.1007/s10439-014-1171-9

Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., Simon, P., 1985. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. Psychopharmacology (Berl.) 85, 367–370. https://doi.org/10.1007/BF00428203

Stockmeier, C.A., Shapiro, L.A., Dilley, G.E., Kolli, T.N., Friedman, L., Rajkowska, G., 1998. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression-postmortem evidence for decreased serotonin activity. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 18, 7394–7401. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-18-07394.1998

Stoica, B.A., Faden, A.I., 2010. Cell Death Mechanisms and Modulation in Traumatic Brain Injury. Neurotherapeutics, Traumatic Brain Injury 7, 3–12. https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.10.023

Storm-Mathisen, J., Fonnum, F., 1972. Localization of transmitter candidates in the hippocampal region. Prog. Brain Res. 36, 41–58. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62507-8

Stumpf, C., 1965. Drug action on the electrical activity of the hippocampus. Int. Rev. Neurobiol. 8, 77–138. https://doi.org/10.1016/s0074-7742(08)60756-4

Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2016. Generalized Anxiety Disorder: When Worry Gets Out of Control - National Institute of Mental Health (NIMH) [WWW Document]. URL https://www.nimh.nih.gov/health/publications/generalized-anxiety-disorder-gad (accessed 1.25.25).

Sweet, J.A., Eakin, K.C., Munyon, C.N., Miller, J.P., 2014. Improved learning and memory with theta-burst stimulation of the fornix in rat model of traumatic brain injury. Hippocampus 24, 1592–1600. https://doi.org/10.1002/hipo.22338

Taliaz, D., Stall, N., Dar, D.E., Zangen, A., 2010. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. Mol. Psychiatry 15, 80–92. https://doi.org/10.1038/mp.2009.67

Tang-Schomer, M.D., Patel, A.R., Baas, P.W., Smith, D.H., 2010. Mechanical breaking of microtubules in axons during dynamic stretch injury underlies delayed elasticity, microtubule disassembly, and axon degeneration. FASEB J. 24, 1401–1410. https://doi.org/10.1096/fj.09-142844

Tate, R.L., 1999. Executive dysfunction and characterological changes after traumatic brain injury: two sides of the same coin? Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav. 35, 39–55. https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70784-6

Taube, J.S., Muller, R.U., Ranck, J.B., 1990. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 10, 420–435. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-02-00420.1990

Teasdale, G., Jennett, B., 1974. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS: A Practical Scale. The Lancet 304, 81–84. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0

Tenovuo, O., Diaz-Arrastia, R., Goldstein, L.E., Sharp, D.J., van der Naalt, J., Zasler, N.D., 2021. Assessing the Severity of Traumatic Brain Injury—Time for a Change? J. Clin. Med. 10, 148. https://doi.org/10.3390/jcm10010148

Tessier, M., 2021. Rôle du dérèglement de l'homéostasie des ions chlorures sur l'inflammation induite dans un modèle de traumatisme crânien.

Tessier, M., Garcia, M.S., Goubert, E., Blasco, E., Consumi, A., Dehapiot, B., Tian, L., Molinari, F., Laurin, J., Guillemot, F., Hübner, C.A., Pellegrino, C., Rivera, C., 2023. Bumetanide induces post-traumatic microglia–interneuron contact to promote neurogenesis and recovery. Brain awad132. https://doi.org/10.1093/brain/awad132

Tonegawa, S., Pignatelli, M., Roy, D.S., Ryan, T.J., 2015. Memory engram storage and retrieval. Curr. Opin. Neurobiol. 35, 101–109. https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.07.009

Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Hanon, O., Baudic, S., Bayle, C., Wenisch, E., Remy, P., Rigaud, A.-S., 2007. Executive functions deficit in mild cognitive impairment. Cogn. Behav. Neurol. Off. J. Soc. Behav. Cogn. Neurol. 20, 219–224. https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e31815e6254

Tucker, L.B., Burke, J.F., Fu, A.H., McCabe, J.T., 2017. Neuropsychiatric Symptom Modeling in Male and Female C57BL/6J Mice after Experimental Traumatic Brain Injury. J. Neurotrauma 34, 890–905. https://doi.org/10.1089/neu.2016.4508

Tulving, E., 1985. How Many Memory Systems Are There? Am. Psychol. 40, 385. https://doi.org/10.1037/0003-066X.40.4.385

Tulving, E., Markowitsch, H.J., 1998. Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. Hippocampus 8, 198–204. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G

Ungerstedt, U., 1971. Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed by rotational behaviour. Acta Physiol. Scand. Suppl. 367, 49–68. https://doi.org/10.1111/j.1365-201x.1971.tb10999.x

Uvarov, P., Ludwig, A., Markkanen, M., Pruunsild, P., Kaila, K., Delpire, E., Timmusk, T., Rivera, C., Airaksinen, M.S., 2007. A Novel N-terminal Isoform of the Neuron-specific K-Cl Cotransporter KCC2. J. Biol. Chem. 282, 30570–30576. https://doi.org/10.1074/jbc.M705095200

Uvarov, P., Ludwig, A., Markkanen, M., Soni, S., Hübner, C.A., Rivera, C., Airaksinen, M.S.,

2009. Coexpression and Heteromerization of Two Neuronal K-Cl Cotransporter Isoforms in Neonatal Brain. J. Biol. Chem. 284, 13696–13704. https://doi.org/10.1074/jbc.M807366200

Uylings, Harry B. M., van Eden, C.G., 1991. Chapter 3 Qualitative and quantitative comparison of the prefrontal cortex in rat and in primates, including humans, in: Uylings, H. B. M., Van Eden, C.G., De Bruin, J.P.C., Corner, M.A., Feenstra, M.G.P. (Eds.), Progress in Brain Research, The Prefrontal Its Structure, Function and Cortex Pathology. Elsevier, pp. 31–62. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62675-8

van den Pol, A.N., Obrietan, K., Chen, G., 1996. Excitatory actions of GABA after neuronal trauma. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 16, 4283–4292. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-13-04283.1996

van Erp, I.A.M., Michailidou, I., van Essen, T.A., van der Jagt, M., Moojen, W., Peul, W.C., Baas, F., Fluiter, K., 2023. Tackling Neuroinflammation After Traumatic Brain Injury: Complement Inhibition as a Therapy for Secondary Injury. Neurotherapeutics 20, 284–303. https://doi.org/10.1007/s13311-022-01306-8

van Groen, T., Wyss, J.M., 1990. The connections of presubiculum and parasubiculum in the rat. Brain Res. 518, 227–243. https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90976-i

van Strien, N.M., Cappaert, N.L.M., Witter, M.P., 2009. The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal–hippocampal network. Nat. Rev. Neurosci. 10, 272–282. https://doi.org/10.1038/nrn2614

van Zomeren, A.H., Brouwer, W.H., 1987. Head injury and concepts of attention, in: Neurobehavioral Recovery from Head Injury. Oxford University Press, New York, NY, US, pp. 398–415.

Vanden Berghe, T., Linkermann, A., Jouan-Lanhouet, S., Walczak, H., Vandenabeele, P., 2014. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 15, 135–147. https://doi.org/10.1038/nrm3737

Varga, C., Golshani, P., Soltesz, I., 2012. Frequency-invariant temporal ordering of interneuronal discharges during hippocampal oscillations in awake mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 109, E2726-2734. https://doi.org/10.1073/pnas.1210929109

Varga, V., Hangya, B., Kránitz, K., Ludányi, A., Zemankovics, R., Katona, I., Shigemoto, R., Freund, T.F., Borhegyi, Z., 2008. The presence of pacemaker HCN channels identifies theta rhythmic GABAergic neurons in the medial septum. J. Physiol. 586, 3893–3915. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.155242

Vasterling, J.J., Verfaellie, M., Sullivan, K.D., 2009. Mild traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder in returning veterans: perspectives from cognitive neuroscience. Clin. Psychol. Rev. 29, 674–684. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.08.004

Vertes, R.P., 2006. Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and

midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. Neuroscience 142, 1–20. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.027

Vertes, R.P., 2005. Hippocampal theta rhythm: a tag for short-term memory. Hippocampus 15, 923–935. https://doi.org/10.1002/hipo.20118

Villanueva, P., Baldoncini, M., Forlizzi, V., Campero, A., Rangel, C.C., Granja, J.O., Sufianov, A., Lucifero, A.G., Luzzi, S., 2023. Microneurosurgical anatomy of the basal cisterns: A brief review for cisternostomy. Surg. Neurol. Int. 14, 97. https://doi.org/10.25259/SNI_1095_2022

Villapol, S., Loane, D.J., Burns, M.P., 2017. Sexual dimorphism in the inflammatory response to traumatic brain injury. Glia 65, 1423–1438. https://doi.org/10.1002/glia.23171

Vinour, 2014. Traumatismes cranioencéphaliques. EM-Consulte. https://doi.org/10.1016/S0246-0378(13)59710-7

von der Malsburg, C., 1995. Binding in models of perception and brain function. Curr. Opin. Neurobiol. 5, 520–526. https://doi.org/10.1016/0959-4388(95)80014-x

Vorhees, C.V., Williams, M.T., 2006. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. Nat. Protoc. 1, 848–858. https://doi.org/10.1038/nprot.2006.116

Walf, A.A., Frye, C.A., 2007. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. Nat. Protoc. 2, 322–328. https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44

Walker, W.C., Pickett, T.C., 2007. Motor impairment after severe traumatic brain injury: A longitudinal multicenter study. J. Rehabil. Res. Dev. 44, 975–982. https://doi.org/10.1682/jrrd.2006.12.0158

Wang, H.-C., Ma, Y.-B., 2010. Experimental models of traumatic axonal injury. J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas. 17, 157–162. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.07.099

Wang, W., Le, A.A., Hou, B., Lauterborn, J.C., Cox, C.D., Levin, E.R., Lynch, G., Gall, C.M., 2018. Memory-Related Synaptic Plasticity Is Sexually Dimorphic in Rodent Hippocampus. J. Neurosci. 38, 7935–7951. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0801-18.2018

Ward, L.M., 2003. Synchronous neural oscillations and cognitive processes. Trends Cogn. Sci. 7, 553–559. https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.10.012

Watanabe, M., Fukuda, A., 2015. Development and regulation of chloride homeostasis in the central nervous system. Front. Cell. Neurosci. 9, 371. https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00371

Weber, J.T., 2012. Altered calcium signaling following traumatic brain injury. Front. Pharmacol. https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00060

Werner, C., Engelhard, K., 2007. Pathophysiology of traumatic brain injury. Br. J. Anaesth. 99, 4–9. https://doi.org/10.1093/bja/aem131

Whiteside, S.P., Lynam, D.R., 2001. The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. Personal. Individ. Differ. 30, 669–689. https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00064-7

Whiting, M.D., Baranova, A.I., Hamm, R.J., 2006. Cognitive Impairment following Traumatic Brain Injury, in: Levin, E.D., Buccafusco, J.J. (Eds.), Animal Models of Cognitive Impairment, Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton (FL).

Whiting, M.D., Hamm, R.J., 2008. Mechanisms of anterograde and retrograde memory impairment following experimental traumatic brain injury. Brain Res. 1213, 69–77. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.01.107

Whyte, J., Polansky, M., Cavallucci, C., Fleming, M., Lhulier, J., Coslett, H.B., 1996. Inattentive behavior after traumatic brain injury. J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS 2, 274–281. https://doi.org/10.1017/s1355617700001284

Wilkinson, L., Jahanshahi, M., 2015. Non Declarative (Procedural) Memory, in: Wright, J.D. (Ed.), International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition). Elsevier, Oxford, pp. 844–850. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097086-8.51052-6

Witter, M.P., Groenewegen, H.J., 1990. The subiculum: cytoarchitectonically a simple structure, but hodologically complex. Prog. Brain Res. 83, 47–58. https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)61240-6

Witter, M.P., Wouterlood, F.G., Naber, P.A., Van Haeften, T., 2000. Anatomical Organization of the Parahippocampal-Hippocampal Network. Ann. N. Y. Acad. Sci. 911, 1–24. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06716.x

Wolf, D.C., Sanon, N.T., Cunha, A.O.S., Chen, J.-S., Shaker, T., Elhassan, A.-R., do Nascimento, A.S.F., Di Cristo, G., Weil, A.G., 2022. Sex-specific differences in KCC2 localisation and inhibitory synaptic transmission in the rat hippocampus. Sci. Rep. 12, 3186. https://doi.org/10.1038/s41598-022-06769-5

Woodward, E.M., Coutellier, L., 2021. Age- and sex-specific effects of stress on parvalbumin interneurons in preclinical models: Relevance to sex differences in clinical neuropsychiatric and neurodevelopmental disorders. Neurosci. Biobehav. Rev. 131, 1228–1242. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.031

Wright, D.W., Espinoza, T.R., Merck, L.H., Ratcliff, J.J., Backster, A., Stein, D.G., 2014. Gender differences in neurological emergencies part II: a consensus summary and research agenda on traumatic brain injury. Acad. Emerg. Med. Off. J. Soc. Acad. Emerg. Med. 21, 1414–1420. https://doi.org/10.1111/acem.12532

Wu, Y.C., Du, X., van den Buuse, M., Hill, R.A., 2014. Sex differences in the adolescent developmental trajectory of parvalbumin interneurons in the hippocampus: a role for estradiol. Psychoneuroendocrinology 45, 167–178.

https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.016

Yang, Y., Ren, L., Li, W., Zhang, Y., Zhang, S., Ge, B., Yang, H., Du, G., Tang, B., Wang, H., Wang, J., 2023. GABAergic signaling as a potential therapeutic target in cancers. Biomed. Pharmacother. 161, 114410. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114410

Yatoo, M.I., Bahader, G.A., Beigh, S.A., Khan, A.M., James, A.W., Asmi, M.R., Shah, Z.A., 2023. Neuroprotection or Sex Bias: A Protective Response to Traumatic Brain Injury in the Females. CNS Neurol. Disord. - Drug Targets 23, 906–916. https://doi.org/10.2174/1871527323666230817102125

Yi, J.-H., Hazell, A.S., 2006. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. Neurochem. Int. 48, 394–403. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.12.001

Yuh, E.L., Dillon, W.P., 2010. Intracranial Hypotension and Intracranial Hypertension. Neuroimaging Clin. N. Am. 20, 597–617. https://doi.org/10.1016/j.nic.2010.07.012

Zhang, J., Hartmann, A.-M., Guo, J., 2023. Editorial: Chloride homeostasis in animal cell physiology. Front. Physiol. 14. https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1227565

Zhang, X., Liu, L., Chai, Y., Zhang, J., Deng, Q., Chen, X., 2024. Reimagining the meninges from a neuroimmune perspective: a boundary, but not peripheral. J. Neuroinflammation 21, 299. https://doi.org/10.1186/s12974-024-03286-2

Zheng, R., Lee, K., Qi, Z., Wang, Z., Xu, Z., Wu, X., Mao, Y., 2022. Neuroinflammation Following Traumatic Brain Injury: Take It Seriously or Not. Front. Immunol. 13. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.855701

Zhu, C., Xu, F., Wang, X., Shibata, M., Uchiyama, Y., Blomgren, K., Hagberg, H., 2006. Different apoptotic mechanisms are activated in male and female brains after neonatal hypoxia-ischaemia. J. Neurochem. 96, 1016–1027. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03639.x

Zhu, S., Noviello, C.M., Teng, J., Walsh, R.M., Kim, J.J., Hibbs, R.E., 2018. Structure of a human synaptic GABAA receptor. Nature 559, 67–72. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0255-3

Zomeren, A.H., Brouwer, W.H., 1994. Clinical Neuropsychology of Attention. Oxford University Press.

Zusman, B.E., Kochanek, P.M., Jha, R.M., 2020. Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury: a Historical Framework for Current Therapy. Curr. Treat. Options Neurol. 22, 9. https://doi.org/10.1007/s11940-020-0614-x