



## **FONCTIONS INTÉGRATRICES DE L'HYPOTHALAMUS SYSTÈME LIMBIQUE**

Dans ce qui précède, on a montré que l'hypothalamus est un centre de contrôle pour beaucoup de régulations homéostatiques de l'organisme. Grâce à ce maintien de la constance des conditions internes, l'organisme des vertébrés supérieurs est relativement indépendant des changements du milieu extérieur. Les phénomènes homéostatiques s'accompagnent de schèmes de comportement particuliers chez l'homme et chez les animaux - par exemple, le comportement thermorégulateur et le comportement de soif. Ces comportements se trouvent - au moins pour certaines de leurs séquences - largement contrôlés par l'hypothalamus. C'est lui qui coordonne le comportement de défense (lequel comprend l'attaque, l'autodéfense et la fuite), le comportement alimentaire (qui règle la prise de nourriture), et les comportements reproducteurs (sexuels) les plus simples.

De tels aspects du comportement persistent même chez l'animal dont on a enlevé tout l'encéphale, pourvu que l'hypothalamus reste intact. Bien entendu, dans ces cas, les comportements sont stéréotypés et manquent d'une coordination convenable avec les conditions du milieu.

L'extension du contrôle hypothalamique à beaucoup d'aspects du comportement, peut être considérée comme un processus homéostatique au sens large, puisqu'elle permet à l'individu de se maintenir en vie dans un environnement hostile (comportement alimentaire) et assurer la continuité de son espèce (comportement sexuel). Nous allons donner des exemples de comportement alimentaire et de comportement de défense, en montrant comment leurs schèmes élémentaires résultent de la coordination des diverses réactions somatiques et autonomes intégrées par l'hypothalamus. En fin de chapitre, nous décrirons le système limbique parce qu'il se trouve étroitement lié à l'hypothalamus, tant au point de vue anatomique qu'au point de vue fonctionnel.

### **I. COMPORTEMENT ALIMENTAIRE**

L'animal d'expérience, sera ici, un chat éveillé capable de se déplacer sans aucune restriction. On l'aura muni, mais préalablement à l'expérience, d'une électrode métallique implantée sous anesthésie dans l'hypothalamus. Lorsqu'on stimule par l'intermédiaire de l'électrode un certain groupe de cellules en position latérale dans l'hypothalamus (100 stimuli / s pendant dix secondes), on voit se manifester le comportement alimentaire. Au début de l'expérience, l'animal était tranquille, ne faisant aucune attention particulière aux éléments de son environnement. Dès l'application du stimulus, le chat relève la tête et semble mis en alerte. Il se lève et commence à marcher lentement autour de la pièce, comme s'il cherchait quelque chose. Il renifle le sol, se rend à son auge et commence à manger. Toute cette séquence d'actions, depuis l'alerte jusqu'à la prise alimentaire, se déroule en général pendant les dix secondes de la série de stimuli. Lorsqu'on reprend la stimulation, la même séquence de comportements réapparaît.

Afin de contrôler d'éventuelles réponses autonomes accompagnant le comportement alimentaire induit par la stimulation de l'hypothalamus latéral, on a mesuré : la pression sanguine, les mouvements intestinaux, le flux sanguin intestinal et le flux sanguin dans les muscles squelettiques (*figure 1*, alimentation). Comme il est difficile de mesurer sur un chat libre de ses mouvements, les effets de la stimulation hypothalamique sur tous ces paramètres on utilise un chat anesthésié. Les quatre variables sont enregistrées en continu (*figure 1*). La stimulation (ligne noire au-dessus de l'échelle des temps) de la région hypothalamique induisant le comportement alimentaire s'accompagne des modifications suivantes : la pression sanguine augmente, le flux sanguin intestinal augmente et le flux sanguin dans les muscles squelettiques diminue. A chaque répétition de la stimulation hypothalamique, les mêmes phénomènes autonomes peuvent s'observer.

La redistribution du flux sanguin en faveur des intestins correspond à une baisse d'activité des fibres orthosympathiques innervant les vaisseaux sanguins intestinaux, et à un accroissement d'activité des fibres orthosympathiques vasoconstrictrices innervant les vaisseaux sanguins des muscles. Les mouvements intestinaux sont induits par les fibres parasympathiques du nerf vague. Ces expériences montrent bien que le schème de comportement « manger » possède à la fois des composantes somatiques et des composantes autonomes. Ces dernières préparent en quelque sorte l'animal à la « prise alimentaire » et à la « digestion ». Cette séquence coordonnée de réponses somatomotrices et autonomes ne peut être induite électriquement qu'à partir de régions très restreintes de l'hypothalamus latéral droit ou gauche ; c'est pourquoi on nomme ces régions « centre alimentaire » ou « centre de la faim ». La destruction de ces centres rend l'animal aphagique (il repousse la nourriture) et peut le conduire à mourir par sous-alimentation. Dans la zone médiane de l'hypothalamus, on connaît un autre groupe de neurones dont la stimulation induit une inhibition du comportement alimentaire. Cette zone se nomme « centre de la satiété ». Sa destruction conduit à l'hyperphagie (alimentation compulsive).

### **II. COMPORTEMENT DE DEFENSE**

Si on déplace de 2 mm environ la pointe de l'électrode implantée dans l'hypothalamus, c'est un tout autre comportement qui se manifeste après stimulation : le comportement de défense.

Avant stimulation, l'animal repose calmement. Dès intervention de la stimulation, il entre en alerte, se lève brusquement, arque le dos, et commence à gronder, souffler et griffer. Les doigts s'étirent et les griffes se découvrent. Tout ceci se produit pendant les quelques secondes que dure l'excitation hypothalamique. La réponse peut s'achever soit par une violente attaque de l'expérimentateur, soit par un essai de s'échapper. Le comportement moteur s'accompagne de réactions autonomes : salivation, miction, dilatation des pupilles, érection des poils et accélération nette de la respiration, toutes choses induites par un accroissement de l'activité orthosympathique (dilatation des pupilles, érection des poils) ou parasympathique (salivation, miction). Lorsqu'on observe chez l'homme de telles attitudes accompagnées de telles réactions autonomes, on les attribue à l'expression émotionnelle de la colère ou de la frayeur.

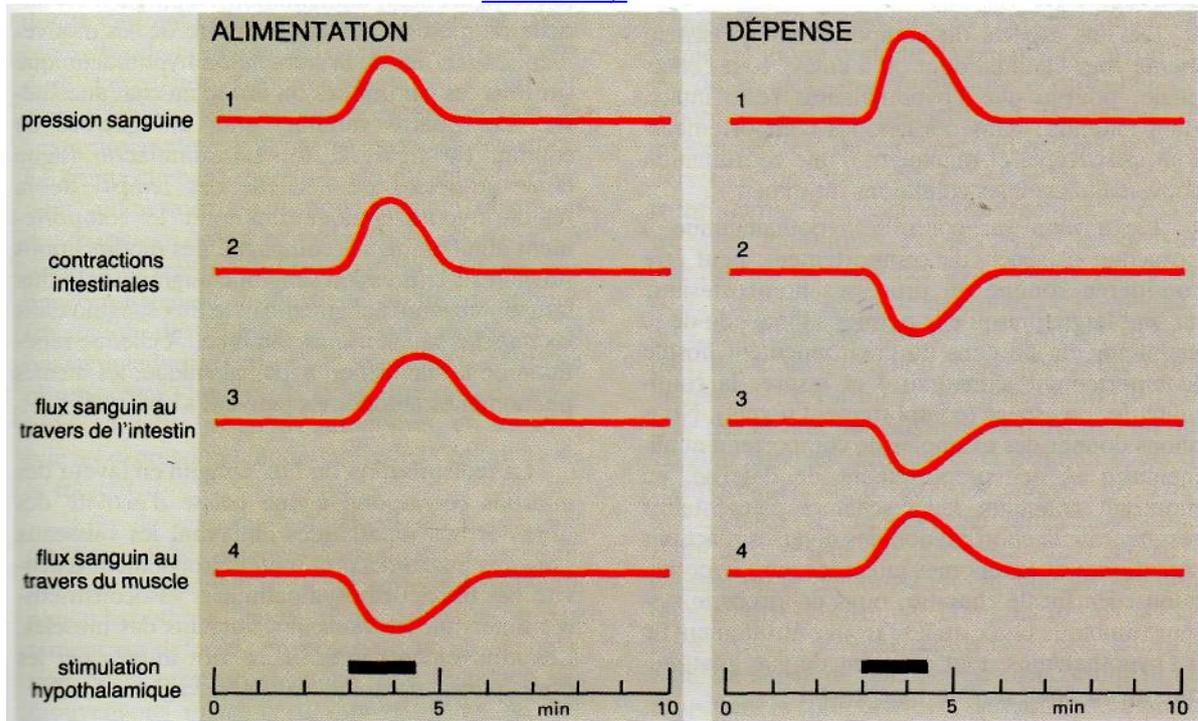


Figure 1- Réponses autonomes pendant les comportements d'alimentation et de défense. Les variables 1 à 4 sont étudiées chez - chat anesthésié dont on stimule (barres noires) avec de fines électrodes les régions de l'hypothalamus associées à chacun des deux -portements (modifié de Folkow de Rubinstein : *Act Physiol. Scand.*, 65, 292, 1966).

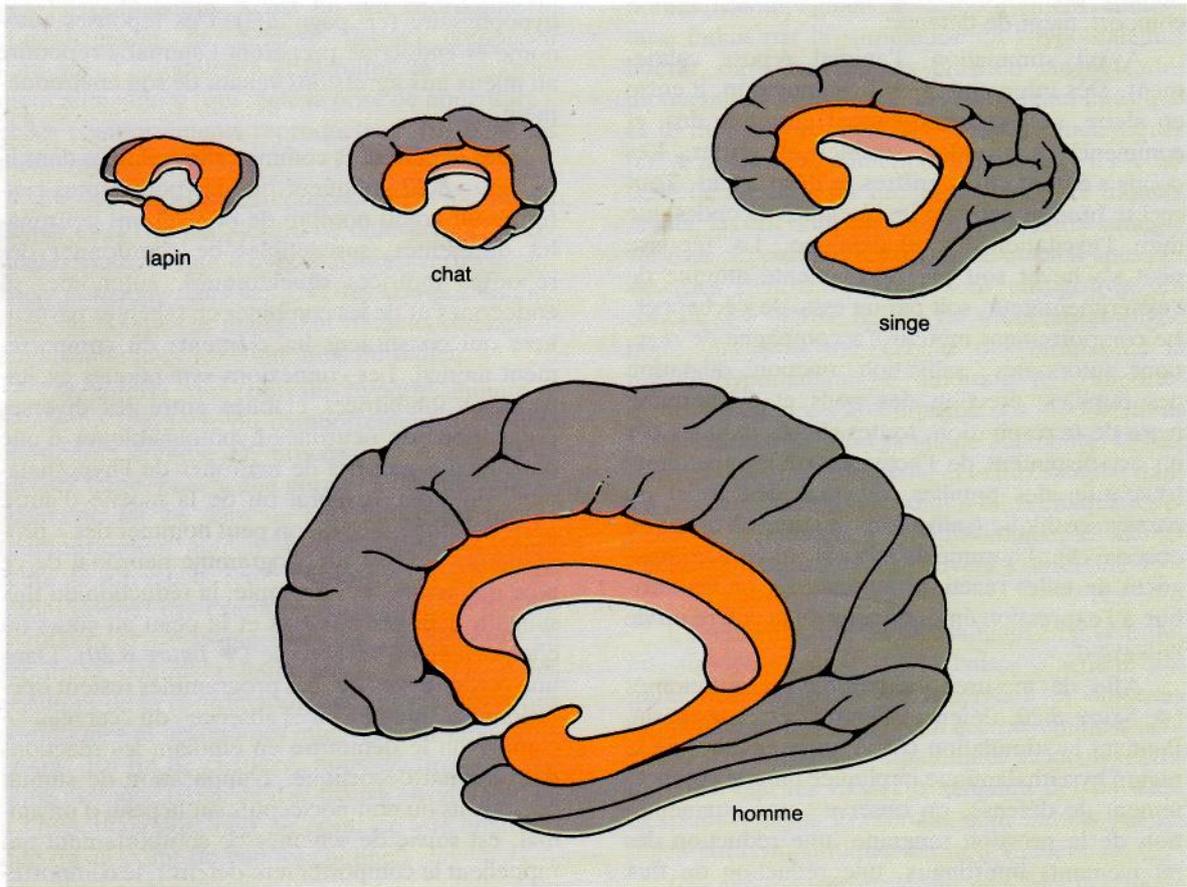
Afin de mesurer les paramètres autonomes (figure 1, défense) l'animal est anesthésié. Pendant la stimulation (ligne noire épaisse) de la région hypothalamique impliquée dans le comportement de défense, on observe : une augmentation de la pression sanguine, une réduction des mouvements intestinaux, une réduction du flux sanguin intestinal et un accroissement du flux sanguin des muscles squelettiques. Toute ces variations - à part celle qui concerne la pression sanguine - se font alors à l'inverse de ce que nous avons constaté pour le comportement alimentaire. On peut expliquer les modifications des paramètres autonomes accompagnant le comportement de défense, par une variation de l'activité du système orthosympathique : c'est en effet un accroissement de cette activité qui réduit les mouvements intestinaux et le flux sanguin au niveau de l'intestin ; c'est une diminution de l'activité vaso-constrictrice des fibres orthosympathiques qui conduit les vaisseaux sanguins à se dilater dans les muscles squelettiques ; il faut signaler que bien des fibres orthosympathiques particulières produisent une dilatation active des vaisseaux sanguins des muscles, ce qui ajoute à l'accroissement du flux sanguin à ce niveau.

Le comportement de défense s'accompagne ultérieurement d'une activation de la médullo-surrénale, ce qui libère de l'adrénaline et de la noradrénaline dans le sang et d'une sécrétion d'hormones cortico-surréaliennes en réponse à l'activation du système hypothalamo-hypophysaire. Ces réponses autonome et endocrine préparent l'animal à répondre au mieux aux agressions venant de son environnement.

Des expériences comme celles relatées dans la figure 1 indiquent que l'hypothalamus renferme un grand nombre de populations neuronales différentes, susceptibles de coordonner des réponses motrices squelettiques, autonomes et endocrines et de les combiner en schèmes particuliers qui constituent les éléments du comportement animal. Les connexions synaptiques excitatrices et inhibitrices établies entre les diverses populations de neurones hypothalamiques d'une part, et des groupes de neurones de l'hypothalamus, du tronc cérébral ou de la moelle d'autre part, constituent ce qu'on peut nommer des « programmes ». C'est un programme neuronal de ce type qui assure, par exemple, la réduction du flux sanguin dans les intestins et la peau au cours du comportement de défense (figure 1). Dans une certaine mesure, ces programmes restent opérationnels même en l'absence du cerveau -comme on le démontre en étudiant les réactions d'un animal décortiqué. L'application de stimuli nociceptifs ou non-nociceptifs sur la peau d'un animal, est suivie de schèmes de comportement qui rappellent le comportement défensif, le comportement alimentaire, le comportement sexuel, etc. Si on détruit l'hypothalamus d'un animal décortiqué, on n'observe plus que des fragments de comportements, ou même l'animal ne réagit plus, quels que soient les stimuli auxquels on le soumet : électriques ou naturels (alimentaires, etc.).

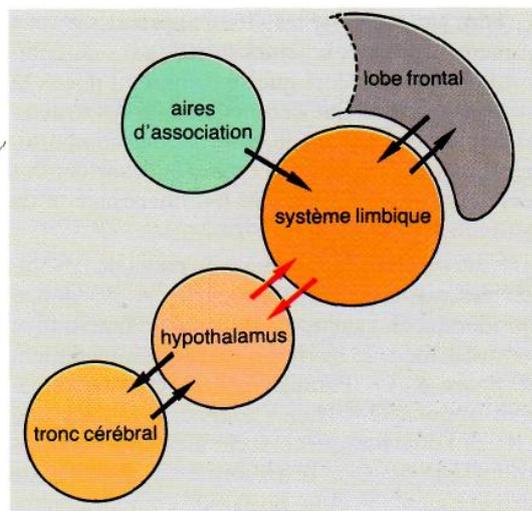
### III. LE SYSTEME LIMBIQUE

Les schèmes de comportement induits par stimulation électrique de l'hypothalamus ou par stimulation naturelle d'un animal décérébré sont stéréotypés. Quand la stimulation cesse, le comportement en cours cesse aussitôt. Chaque reprise de la stimulation s'accompagne d'une nouvelle manifestation de comportement. De plus, le comportement ainsi produit chez les animaux décortiqués ou les animaux hypothalamiques, n'est pas dirigé dans l'environnement vers des situations spécifiques, et il ne semble pas se trouver en corrélation avec des tendances ou des événements émotifs particuliers. Vous avez appris que l'hypothalamus se trouve sous le contrôle du système limbique. Ce système constitue la partie phylogénétiquement la plus ancienne du cerveau ; chez l'homme, il est entièrement recouvert par le néocortex, d'évolution récente (figure 2). Les diverses structures qui composent le système limbique sont disposées suivant un anneau entourant la partie supérieure du névraxe et c'est cette disposition qui lui a fait donner son nom (limbus signifie « ourlet » ou « bordure »).



**Figure 2** - Dimensions et positions relatives du système limbique (en jaune) et du néocortex chez diverses espèces de mammifères, dont l'homme. Les encéphales sont représentés en coupes sagittales (modifié de Mac Lean, tiré de Wittkower et Cleghorn : Récents developments in Psychosomatic Médiante, Pitman Médical Publ. Co Ltd, 1956).

Le système limbique est constitué d'un certain nombre de structures corticales, de noyaux et de faisceaux fibreux. Les structures corticales ont trois à cinq couches, ce qui les distingue de la structure à six couches du néocortex. Les connexions nerveuses entre le système limbique et les régions non limbiques du cerveau (figure 3) sont remarquables par leur étendue. Des faisceaux massifs assurent la communication réciproque avec l'hypothalamus et la partie supérieure du tronc cérébral. La connexion entre le système limbique, et le néocortex implique surtout le cortex frontal. C'est probablement par l'intermédiaire des aires néocorticales d'association que parviennent indirectement au système limbique un grand nombre d'informations sensorielles diverses.



**Figure 3** - Connexions afférentes et efférentes du système limbique

Parce que la plupart des structures du système limbique sont dérivées phylogénétiquement de structures impliquées dans la fonction olfactive, chez les animaux primitifs, on avait pensé autrefois que ce système assurait l'analyse des informations olfactives et on lui avait donné le nom de rhinencéphale (cerveau olfactif). Nous savons maintenant que seules quelques structures à localisation basale du système limbique ont une fonction olfactive. L'opinion courante fait du système limbique le support des comportements spécifiques (qui traduisent l'appartenance d'un animal à une espèce donnée). Des expériences de stimulation intracrânienne électrique ou chimique, des expériences d'ablation et des expériences d'autostimulation ont fourni des résultats différents suivant l'espèce des animaux étudiés ; mais l'analyse de ces résultats confirme que tous les animaux d'une espèce se comportent de manière similaire.

Si on essaie d'étendre à l'homme ce concept de système limbique, support des comportements traduisant l'appartenance à une espèce, le problème se pose d'abord de bien définir les comportements qui nous caractérisent. Les phénomènes que nous appelons « émotions », « comportement affectif », « opinions », etc., peuvent se classer dans la catégorie des comportements qui traduisent l'appartenance à l'espèce humaine. A ce titre, une des fonctions du système limbique devrait être de contrôler l'« expression des émotions ». Un contrôle de ce type implique les systèmes somato-moteur, autonome et endocrine, et se met en place grâce à l'hypothalamus et à la partie antérieure du tronc cérébral. Tout ceci se reflète dans le considérable réseau de connexions qui relie les diverses structures du système limbique, de l'hypothalamus et du tronc cérébral (*figure 3*).

Par ailleurs, le système limbique règle aussi les aspects affectifs des émotions, lesquels sont d'ordre subjectif. Il est probable que les connexions mises en jeu dans ce cas, sont celles établies entre le système limbique et le néocortex, puisque c'est dans le néocortex que les événements de l'environnement prennent leur coloration affective et acquièrent par là-même une « signification » pour l'organisme.

Du point de vue biologique, les « émotions » ont un caractère de signaux. L'expression des émotions informe les congénères de l'état d'un individu donné - par exemple lorsque celui-ci se met en colère - et permet aux partenaires de régler leurs propres comportements. Au plan interne, les émotions sont à l'origine des modifications de comportement individuel. Par exemple les désirs sexuels causés par les hormones sexuelles se traduisent en schèmes spécifiques de comportement.

Le contrôle des comportements est assuré en définitive de deux manières : d'une part, grâce à la mise en jeu de programmes établis pendant l'évolution, programmes dont les corrélats neuronaux se trouvent dans le système limbique et sont transmis héréditairement ; d'autre part, grâce à des phénomènes d'apprentissage dont les programmes se trouvent conservés dans des mémoires. Il faut bien dire que, puisqu'un animal ne peut apprendre que ce qui revêt une signification dans le cadre de ses activités, tout apprentissage est intimement lié aux schèmes héréditaires de comportement. C'est alors que se comprend mieux la proximité anatomique et fonctionnelle des structures nerveuses assurant le contrôle des comportements caractéristiques de l'espèce et des structures nerveuses impliquées dans les phénomènes de mémoire (l'hippocampe).

Le cerveau se compliquant au cours de l'évolution des mammifères, le néocortex se développe considérablement plus que le système limbique et éventuellement le masque presque complètement (*figure 2*). Parallèlement à ce développement apparaissent chez l'homme - et dans une certaine faible mesure aussi chez les singes anthropoïdes - le langage et les formes supérieures de l'activité mentale. A ce niveau de comportement, la formation de concepts et de stratégies aboutit à une modification et à une dissimulation du répertoire héréditaire propre à l'espèce.

#### **IV. SYSTEME NERVEUX AUTONOME ET TRANSMETTEURS CHIMIQUES**

C'est à l'occasion de l'étude du système neurovégétatif que les premiers auteurs ont mis en évidence la notion de neuromédiateur. Celle-ci fut appréhendée pour la première fois par Elliot en 1905.

En 1914, Dale introduisait à son tour la notion de « substance para sympathomimétique. Quant à la première démonstration expérimentale, elle fut fournie par Loewi (1921) d'une part, et par Cannon et Uridil (1912) d'autre part.

L'expérience de Loewi fut celle qui resta, sans doute par sa simplicité, la plus marquante. Cet auteur obtient, sur une préparation constituée de deux cœurs de grenouille perfusés en série, une décélération du second par stimulation parasympathique du premier. Il définit alors la substance impliquée dans le processus de communication d'un cœur vers l'autre comme « Vagusstoff » ou substance vagale. Ce même auteur met de la même façon en évidence la sécrétion d'une substance « Acceleranzstoff » par stimulation du nerf orthosympathique.

Cannon et Uridil, dans leur expérimentation, montrent que la stimulation du foie entraîne une accélération d'un cœur « in situ » mais dénervé, et définissent la substance impliquée comme étant la « sympatine ».

La combinaison des méthodes pharmacologiques et physiologiques devait permettre, plus tard, à Loewi et Navratil, d'assimiler la substance vagale à l'acétylcholine.

La substance libérée par le système orthosympathique, quant à elle, fut plus difficile à identifier, et il fallut attendre les travaux de Von Euler (1946-1959) pour montrer qu'il s'agit de la Noradrénaline. Rappelons que l'adrénaline, longtemps confondue avec la sympatine libérée que par les médullosurrénales, et agit donc à distance, à la manière d'une hormone.

A l'heure actuelle, les monoamines en particulier, sont aisément visualisables par les méthodes d'histofluorescence (méthodes mises au point pour la première fois par Falk), et permettent d'identifier les neurones qui les synthétisent. Une identification plus précise du neurotransmetteur nécessite de faire appel à des techniques d'immunocytochimie dont la manipulation est beaucoup plus délicate.