



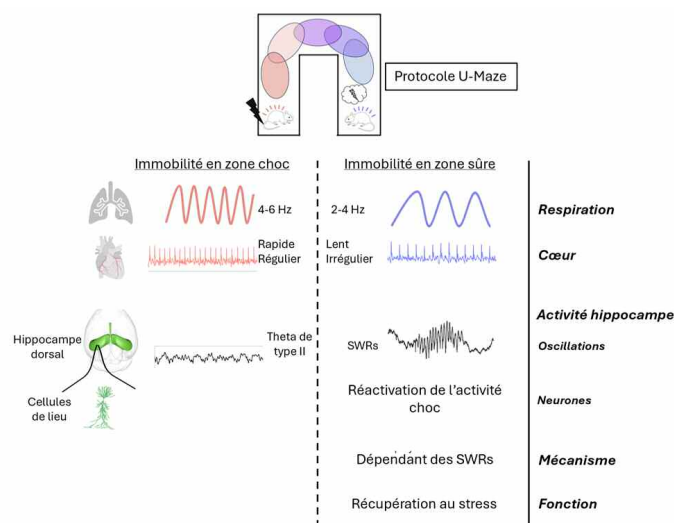
Les réactivations hippocampiques d'une expérience aversive permettent un état de respiration lente favorisant la récupération face au stress

Hippocampal reactivation of aversive experience enables slow breathing state for stress recovery

Baptiste Mahéo^{1,2,*} , Sophie Bagur^{1,*} , Chloé Hayhurst¹, Dmitri Bryzgalov¹ ,
Mathilde Chowaeff¹ , Ella Callas¹ , Thierry Gallopin¹ , Karim Benchenane¹ 

Manuscrit initial reçu le 21 février 2026, manuscrit révisé reçu et accepté le 6 avril 2026, révision éditoriale le 9 avril 2026
Communication présentée le 2 avril 2026 lors de la « Séance annuelle des Lauréats » de l'Académie vétérinaire de France.
Le prix de thèse d'Université de l'Académie vétérinaire de France est soutenu par la société pharmaceutique Boehringer Ingelheim.

Résumé graphique³



*Contributions égales

1- Brain Plasticity Unit, CNRS, ESPCI-Paris, PSL Research University, Paris, France
2- Neural Systems Department, Max Planck Institute for Brain Research, Frankfurt-am-Main, Germany
Courriels : baptiste.maheo@brain.mpg.de ; sophie.bagur@espci.fr ; karim.benchenane@espci.fr

3- Les cellules de lieu sont des neurones de l'hippocampe qui participent à la représentation spatiale de l'environnement. Chaque cellule présente un champ de lieu, c'est-à-dire une zone spécifique de l'espace dans laquelle son activité augmente fortement. Lorsqu'un individu explore un environnement, différentes cellules de lieu s'activent de manière sélective en fonction de sa position, contribuant collectivement à la formation d'une carte cognitive interne.



RÉSUMÉ

La réponse à une menace nécessite à la fois de minimiser le danger par des comportements défensifs et de permettre la récupération du stress physiologique induit. Cependant, les bases comportementales et neuronales de ces stratégies de récupération restent encore mal comprises. En utilisant un nouveau paradigme de conditionnement de la peur à deux emplacements chez la souris, nous avons identifié un état d'immobilité à respiration lente qui émerge après l'évitement de la menace et favorise la récupération post-stress. Cet état immobile se caractérise par une respiration à 2–4 Hz et par la réactivation de l'expérience aversive dans l'hippocampe lors des *sharp-wave ripples* (SWRs). La perturbation des SWRs hippocampiques empêche l'émergence de cet état de récupération et augmente corrélativement les niveaux de stress. L'anxiolyse induite par le diazépam favorise directement cet état de récupération tout en supprimant les SWRs, révélant ainsi ce traitement comme une arme à double tranchant qui procure un soulagement immédiat mais altère les processus dépendants de l'hippocampe. Ces résultats démontrent l'émergence d'un état actif coordonné cerveau-corps de récupération, dans lequel la réactivation hippocampique joue un rôle central dans la résilience émotionnelle, suggérant un rôle dans l'apprentissage de la sécurité.

Mots-clés : récupération au stress, respiration, états cerveau-corps, réactivations hippocampiques, interface cerveau machine, pharmacologie

ABSTRACT

Responding to a threat requires both minimizing danger through defensive behaviors and recovering from the induced physiological stress. However, the behavioral and neural bases of these recuperative strategies remain elusive. Using a novel two-location fear conditioning paradigm in mice, we identified a slow-breathing immobility state that emerges after threat avoidance and supports post-stress recovery. This immobile state was characterized by 2–4 Hz breathing and replay of the aversive experience in the hippocampus during sharp-wave ripples (SWRs). Disrupting hippocampal SWRs inhibited the emergence of this recovery state and correspondingly increased stress levels. Anxiolysis with diazepam directly promoted the recovery state while suppressing SWRs, revealing this treatment as a double-edged sword that facilitates immediate relief but impairs hippocampus-dependent processes. These results demonstrate the emergence of a coordinated brain-body active recovery state in which hippocampal replay plays a central role in emotional resilience, suggesting a role in safety learning.

Keywords: stress recovery, breathing, brain-body states, hippocampal reactivations, brain computer interface, pharmacology

Citation

Mahéo B et al. (2026) Les réactivations hippocampiques d'une expérience aversive permettent un état de respiration lente favorisant la récupération face au stress. [*Hippocampal reactivation of aversive experience enables slow-breathing state for stress recovery.*] *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France* 179: 71185. <https://doi.org/10.3406/bavf.2026.71185>.

Introduction

Face à une menace, les animaux doivent résoudre deux problèmes successifs. Le premier consiste à minimiser le danger immédiat par l'expression de comportements défensifs tels que l'immobilité, la fuite ou l'évitement. Le second, souvent moins étudié, consiste à récupérer du stress physiologique induit par ces événements afin de restaurer un fonctionnement comportemental normal (Bolles & Fanselow 1980). Cette capacité de récupération constitue un déterminant majeur de la résilience, mais ses bases comportementales et neuronales restent mal comprises. La récupération est généralement considérée comme un retour passif à l'état basal ou comme un processus dépendant principalement du sommeil post-stress. Il demeure donc incertain que des mécanismes actifs de récupération existent durant l'éveil.



Une difficulté majeure provient du fait que les marqueurs comportementaux classiques sont ambigus. L'immobilité, par exemple, est habituellement interprétée comme du *freezing* (immobilité liée à la peur chez le rongeur), alors qu'elle pourrait correspondre à des états internes distincts. Des travaux récents suggèrent que les paramètres physiologiques corporels, notamment respiratoires et cardiovasculaires, participent activement à la régulation émotionnelle (Bagur *et al.* 2021). Chez le rongeur, une respiration autour de 4 Hz accompagne l'immobilité défensive, tandis qu'une respiration ralentie peut réduire des marqueurs de stress (Ma *et al.* 2024). Chez l'humain, des techniques respiratoires lentes sont utilisées pour favoriser la relaxation. La respiration pourrait ainsi constituer un indicateur privilégié permettant de distinguer états défensifs et états de récupération.

Une récupération efficace implique également d'identifier les zones sûres de l'environnement. L'hippocampe, connu pour son rôle dans la mémoire spatiale, pourrait contribuer à cette inférence grâce aux réactivations neuronales observées lors des *sharp-wave ripples* (SWRs). Ces événements permettent la réactivation d'expériences passées et la mise à jour de représentations internes de l'environnement (Buzsaki 2015). Nous avons donc testé l'hypothèse selon laquelle un état physiologique spécifique de récupération émergerait dans un contexte sûr et dépendrait de réactivations hippocampiques.

À l'aide d'une tâche d'évitement spatial chez la souris, combinée à des enregistrements physiologiques et hippocampiques, nous montrons l'existence de deux états d'immobilité distincts. L'un correspond au *freezing* classique, tandis que l'autre, caractérisé par une respiration lente, prédit une meilleure récupération du stress. Nous démontrons ensuite que cet état dépend des SWRs hippocampiques et qu'il peut être modulé pharmacologiquement.

Matériels et méthodes

Les expériences ont été réalisées chez des souris mâles C57BL/6J âgées de 8 à 12 semaines. Les animaux ont été implantés sous anesthésie, lors d'une même chirurgie, avec des électrodes (i) dans le bulbe olfactif afin d'extraire le rythme respiratoire, (ii) dans l'hippocampe CA1 afin de détecter les SWRs, (iii) en position sous-cutanée afin d'enregistrer des électrocardiogrammes.

Les animaux ont également reçu des implants permettant une stimulation aversive ou la perturbation en boucle fermée des SWRs. Le protocole expérimental s'est déroulé sur une journée et débutait par une phase d'habituation (quatre sessions de 3 min), suivie d'une phase de conditionnement (neuf sessions de 8 min) dans un labyrinthe en U comportant un bras associé à un choc aversif et un bras sûr. Après le conditionnement, les animaux étaient placés en session de sommeil d'environ 1 h 30 afin d'évaluer le niveau de stress post-tâche, puis réintroduits dans le dispositif. L'immobilité a été définie par l'absence de mouvement mesurée par accéléromètre ou analyse vidéo, en excluant les épisodes de sommeil. Les SWRs ont été détectés par filtrage hippocampique et perturbés par stimulation déclenchée en temps réel, un groupe contrôle recevant des stimulations retardées. Le stress post-tâche a été évalué à partir de mesures comportementales et physiologiques, combinées en un score global par analyse en composantes principales.

Résultats

Deux états d'immobilité distincts révélés par la respiration

Les souris apprennent rapidement à éviter le bras associé au stimulus aversif, mais présentent néanmoins de longues périodes d'immobilité dans les deux bras du labyrinthe. Sur la seule base du comportement, ces épisodes sont indistinguables. L'analyse physiologique révèle cependant l'existence de deux états clairement distincts. L'immobilité observée en zone aversive est associée à une respiration rapide (environ 4-6 Hz), une fréquence cardiaque élevée et une faible variabilité cardiaque, signatures compatibles avec un état défensif de forte activation. À l'inverse, l'immobilité exprimée en zone sûre s'accompagne d'une respiration plus lente (2-4 Hz), d'une diminution de la fréquence cardiaque et d'une augmentation de sa variabilité, indiquant un état plus calme avec une balance parasympathique majoritaire.

Un classifieur linéaire (*support vector machine*) intégrant ces paramètres physiologiques discrimine ces deux formes d'immobilité avec une précision élevée, montrant que des comportements identiques correspondent à des états internes opposés. Cette dissociation a également été observée dans un protocole de défaite sociale (résultats non inclus ici), suggérant qu'il s'agit d'un principe général d'organisation des réponses à la menace plutôt que d'un effet spécifique à la tâche utilisée.

L'immobilité à respiration lente prédit la récupération du stress.

Dans des paradigmes classiques de conditionnement de la peur, le *freezing* est systématiquement associé à une respiration rapide supérieure à 4 Hz, confirmant que l'immobilité rapide correspond au *freezing* défensif. L'immobilité à respiration lente constitue donc un état distinct, nouvellement identifié.



La durée de cet état augmente proportionnellement au temps passé en *freezing* au cours de la tâche, suggérant un mécanisme compensatoire entre engagement défensif et récupération. Afin d'évaluer la signification fonctionnelle de cet état, nous avons calculé un score global de stress après la tâche, combinant mesures comportementales et physiologiques. Les animaux exprimant davantage d'immobilité lente présentent systématiquement des niveaux de stress plus faibles, tandis qu'un déficit d'immobilité lente est associé à une augmentation du stress post-expérimental.

Ce résultat ne s'explique pas par le temps total passé immobile, qui n'est pas corrélé au stress. Ainsi, ce n'est pas l'immobilité en elle-même mais sa signature physiologique qui prédit la récupération. L'immobilité à respiration lente apparaît donc comme un état actif de récupération plutôt qu'une simple absence d'activité.

Réactivations hippocampiques pendant l'état de récupération

Les enregistrements hippocampiques montrent qu'au cours de l'immobilité à respiration lente, l'activité neuronale bascule d'un régime dominé par les oscillations *theta* (4-8 Hz), typiquement associées au traitement sensoriel et à l'exploration, vers un régime caractérisé par une forte augmentation des SWRs. La fréquence d'occurrence des SWRs augmente à mesure que la respiration ralentit, indiquant un lien étroit entre cet état physiologique et la dynamique hippocampique.

Les analyses d'unités individuelles révèlent que, durant ces SWRs, l'activité neuronale réactive préférentiellement des représentations spatiales associées à la zone aversive, alors même que l'animal se trouve dans la zone sûre. Ces observations indiquent que l'expérience de menace est rejouée pendant l'état de récupération, suggérant un traitement interne de l'information aversive dans un contexte physiologiquement apaisé.

Les SWRs sont nécessaires à l'émergence de l'état de récupération.

Afin de tester un rôle causal des SWRs, nous avons perturbé ces événements en temps réel à l'aide d'une stimulation en boucle fermée. Cette manipulation empêche l'apparition de la respiration lente en zone sûre et rend le profil physiologique de l'immobilité plus proche de celui observé en contexte aversif. Les animaux soumis à cette perturbation présentent également une augmentation significative du score de stress après la tâche.

De manière notable, l'apprentissage d'évitement reste intact : les animaux continuent d'éviter efficacement la zone aversive et reçoivent un nombre comparable de chocs électriques lors de l'apprentissage entre le groupe avec inhibition des SWRs et le groupe contrôle. Les SWRs ne sont donc pas nécessaires à l'apprentissage du danger lui-même, mais spécifiquement à l'engagement du processus de récupération.

L'état de récupération s'établit avec une dynamique différente de l'évitement du danger.

L'analyse temporelle montre que la respiration en zone sûre ralentit progressivement au fil des sessions, tandis qu'elle demeure stable en zone aversive. Cette évolution est plus lente que l'apprentissage d'évitement, indiquant l'existence de deux processus distincts : apprendre où se situe la menace et apprendre où elle est absente.

La perturbation des SWRs empêche cette transition progressive vers la respiration lente, suggérant que les réactivations hippocampiques contribuent à l'apprentissage de la sécurité nécessaire à l'expression de l'état de récupération.

Diazépam : récupération immédiate mais suppression des SWRs.

L'administration de diazépam (1,5 mg/kg par voie intra-péritonéale), réalisée juste avant le conditionnement, augmente l'expression de l'immobilité à respiration lente et réduit le stress post-tâche. Toutefois, cet effet s'accompagne d'une suppression marquée des SWRs et d'une apparition immédiate de l'état lent, sans évolution progressive au cours de l'apprentissage.

Ces résultats indiquent que le diazépam favorise directement un état physiologique de récupération tout en court-circuitant les mécanismes hippocampo-dépendants normalement impliqués dans l'apprentissage de la sécurité.

Discussion

Nos résultats montrent que l'immobilité, classiquement interprétée comme un marqueur unique de peur, recouvre en réalité deux états fonctionnellement distincts : un état défensif de *freezing* associé à une respiration rapide et à un arousal élevé, et un état actif de récupération caractérisé par une respiration lente et une diminution de l'activation autonome. Cette distinction permet de réconcilier des observations contradictoires de la littérature reliant immobilité et stress, en soulignant que des états internes opposés peuvent être confondus sur la seule base du comportement. Nos données révèlent également un rôle inattendu



des SWRs hippocampiques, qui ne participeraient pas uniquement à la consolidation de la mémoire aversive mais aussi à un apprentissage de la sécurité : la réactivation de l'expérience de menace dans un contexte sûr pourrait permettre la mise à jour des représentations de l'environnement et la désactivation progressive des réponses défensives. La dissociation observée avec le diazépam, qui favorise rapidement un état de récupération caractérisé par une respiration plus lente tout en supprimant les SWRs, suggère une distinction entre soulagement immédiat et régulation émotionnelle durable. Si les SWRs participent à la consolidation de la sécurité, leur suppression pourrait limiter cet apprentissage à long terme, éclairant ainsi certaines limites des anxiolytiques dans la prévention des rechutes de réponses de peur ou d'états anxieux. Plus généralement, ces résultats soulignent l'importance d'intégrer des marqueurs physiologiques à l'étude des comportements émotionnels et indiquent que la récupération après menace constitue un processus actif, reposant sur l'interaction entre dynamiques neuronales hippocampiques et régulation physiologique au sein d'un état cerveau-corps spécifique, favorisant le retour à l'équilibre après le stress.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

Comité d'éthique

Toutes les expériences comportementales ont été réalisées conformément aux directives européennes relatives à la protection et à l'utilisation des animaux de laboratoire (86/609/CEE) ainsi qu'aux réglementations françaises en matière d'éthique en expérimentation animale (dossier n°2017112523039378, décrets n°87-848 et n°2001-464).

Utilisation de l'intelligence artificielle générative

Au cours de la préparation de ce manuscrit, les auteurs ont utilisé ChatGPT (OpenAI) afin d'améliorer la lisibilité du texte et la qualité linguistique. Les auteurs ont relu et validé l'ensemble du contenu scientifique et assument l'entière responsabilité du contenu final.

Remerciements

Les auteurs remercient les membres du Laboratoire Plasticité du Cerveau (UMR 8249) pour leurs précieux retours sur le manuscrit. Nous remercions chaleureusement le Conseil européen de la recherche (ERC Consolidator Grant), l'Agence nationale de la recherche (ANR), l'ESPCI Paris – PSL, la Fondation pour la Recherche Médicale et le CNRS pour leur soutien financier.

Références

- Bagur, S., Lefort, J. M., Lacroix, M. M., de Lavilléon, G., Herry, C., Chouvaëff, M., Billand, C., Geoffroy, H., & Benchenane, K. (2021). Breathing-driven prefrontal oscillations regulate maintenance of conditioned-fear evoked freezing independently of initiation. *Nature Communications*, 12(1), 2605. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22798-6>
- Bolles, R.C., & Fanselow, M.S. (1980). A perceptual-defensive-recuperative model of fear and pain. *Behavioral and Brain Sciences*, 3(2),291-301. <https://doi.org/10.1017/S0140525X0000491X>
- Buzsáki, G. (2015). Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus*, 25(10), 1073–1188. <https://doi.org/10.1002/hipo.22488>
- Ma, D., Li, C., Shi, W., Fan, Y., Liang, H., Li, L., Zhang, Z., & Yeh, C. H. (2024). Benefits From Different Modes of Slow and Deep Breathing on Vagal Modulation. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*, 12, 520–532. <https://doi.org/10.1109/JTEHM.2024.3419805>

