



HAL
open science

**Base physiologique commune entre état de stress
post-traumatique et dépendance aux drogues :
caractérisation comportementale et tentative
thérapeutique chez le rat**

Daniel Toledano

► **To cite this version:**

Daniel Toledano. Base physiologique commune entre état de stress post-traumatique et dépendance aux drogues : caractérisation comportementale et tentative thérapeutique chez le rat. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. Français. NNT : 2014PA066588 . tel-01142093

HAL Id: tel-01142093

<https://theses.hal.science/tel-01142093>

Submitted on 14 Apr 2015

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

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

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité Neurosciences
Ecole Doctorale Cerveau, Cognition, Comportement (ED3C)

Présentée par
Toledano Daniel

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

**Base physiologique commune entre état de stress
post-traumatique et dépendance aux drogues:
caractérisation comportementale et tentative
thérapeutique chez le rat**

Soutenue le 7 Avril 2014 devant le jury composé de :

Dr. Martine Cador	Rapporteuse
Dr. Frédéric Canini	Rapporteur
Pr. Françoise Schenk	Examinatrice
Pr. Pascal Rouillet	Examineur
Pr. Richard Levy	Examineur
Dr. Pascale Gisquet-Verrier	Directrice de thèse

Remerciements

Je remercie les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse. Je remercie le Docteur Martine Cador et le Docteur Frédéric Canini de m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de ce travail. Je remercie également le Professeur Françoise Schenk de se déplacer depuis la Suisse pour examiner mon travail. Je suis reconnaissant au Professeur Richard Levy et au Professeur Pascal Rouillet d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

J'ai effectué ma thèse au Centre de Neurosciences Paris-Sud (CNPS) dirigé par Serge Laroche que je remercie de m'avoir accueilli dans son laboratoire.

Je tiens tout particulièrement à remercier ma directrice de thèse, le Docteur Pascale Gisquet-Verrier, de m'avoir accueilli au sein de son équipe, de m'avoir encadré au cours du stage de Master 2 et tout au long de ma thèse. Ta rigueur scientifique et ton sens de l'analyse des résultats sont pour moi une source d'inspiration. Je te remercie pour ta disponibilité qui m'a permis, grâce aux nombreuses discussions que nous avons eu, d'avancer sur ce travail et de toujours pousser plus loin la réflexion. J'aimerais surtout te remercier d'avoir supporté mon caractère et autres bizarreries en tout genre auxquelles tu t'es adaptés et que tu as respecté, tout en m'aidant à évoluer sur le plan scientifique et personnel. Merci aussi pour la convivialité qui te caractérise.

Je remercie la délégation générale de l'armement (DGA) et le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) pour avoir financé ma thèse et de m'avoir fait confiance.

Je remercie toutes les stagiaires que j'ai eu le plaisir d'encadrer. Merci à Pauline Ragot, Afifa Trad, Leire Ager, Oriane Turrel, Elise Sakkat et Claire Le Dorze. J'ai eu une grande chance d'avoir partagé mon projet avec vous. Votre travail, votre rigueur et votre efficacité ont joué un rôle primordial dans de nombreux résultats obtenus au cours de ma thèse.

Je remercie l'ensemble du personnel animalier pour avoir pris soin de nos nombreux animaux. Le travail que vous effectuez est indispensable pour le bon déroulement de nos expériences, surtout en comportement.

Mes premiers pas dans la recherche ont été effectués dans le laboratoire de Jean-Pol Tassin. Je le remercie de m'avoir accueilli au sein de son équipe au cours de différents stages et dont les

souvenirs restent impérissables. Je le remercie aussi pour son amabilité, sa serviabilité et ses conseils qui nous ont éclairés dans mon projet de thèse. L'ensemble de tes travaux sur l'addiction ont été une des fondations de ce projet. Je remercie Christophe, Emilie, Gérard et Ana Clara avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler. Je remercie naturellement Vanessa Houades qui m'a encadré au cours des stages effectués dans le laboratoire de JP Tassin au Collège de France et qui m'a donné le courage de poursuivre en thèse et de croire en mes capacités.

Je remercie Alessandra, Laura, Laure, Pasquale et Marion que j'ai eu le plaisir de rencontrer au sein de l'équipe.

Je remercie les personnes rencontrées au cours de ma thèse au sein du CNPS. Je remercie particulièrement Aurore et Sonia pour leur soutien et surtout pour leur amitié, même après leurs départs du CNPS. Elles sont restées présentes à tout moment. Je remercie Steeve pour son amitié et sa présence lors de moments difficiles mais aussi pour les moments de joies que j'ai eu un grand plaisir de partager avec lui. Je tiens également à remercier Amina et Charlotte pour leur amitié.

Je tiens à remercier mon grand frère Georges pour m'avoir poussé à toujours aller plus loin et sans qui je n'aurais jamais pu avancer dans les études.

Un homme n'est jamais qu'une moitié d'un tout sans sa femme. Je remercie spécialement ma femme Noémie de m'avoir soutenu pour les dernières périodes de la thèse, sa présence dans ma vie m'a donné la force et le courage d'avancer sans jamais baisser les bras. L'écriture de ma thèse n'a jamais été aussi rapide et efficace lorsque tu étais près de moi.

Ce travail de thèse n'aurait jamais vu le jour sans le courage des nombreux rats qui ont participé aux expériences. Je remercie Cortex et Lithium, mes deux rates domestiques qui m'ont apporté la preuve que les rats sont avant tout des êtres dotés d'une grande sensibilité.

Publications et communications

Publications en 1^{er} auteur :

Toledano D, Tassin JP, Gisquet-Verrier P (2013). Traumatic stress in rats induces noradrenergic-dependent long-term behavioral sensitization: role of individual differences and similarities with dependence on drugs of abuse. *Psychopharmacology (Berl)*. 230(3):465-76.

Toledano D, Gisquet-Verrier P (soumis). Only susceptible rats exposed to a model of PTSD exhibit reactivity to trauma-related cues and other symptoms: an effect abolished by a single amphetamine injection.

Toledano D, Gisquet-Verrier P (en préparation). Effects of repeated amphetamine injections on subsequent behavior and on delayed behavioral sensitization are modulated by individual differences in novelty-seeking: comparative and additive effects with an animal PTSD model.

Participation à une publication:

Gisquet-Verrier P, Cutolo P, Toledano D, Riccio DC (en préparation). Malleability of memory challenges the consolidation hypothesis.

Communications affichés :

- Toledano D and Gisquet-Verrier P (2011). Posttraumatic stress disorder: new hypothesis and new therapeutic approaches. *Journée de l'ED3C*, Paris.
- Toledano D and Gisquet-Verrier P (2011). Mise en évidence d'une sensibilisation comportementale chez des animaux soumis à un modèle d'état de stress post-traumatique. *Colloque de l'IFR 44 Neuro-Sud-Paris*, Orsay
- Toledano D and Gisquet-Verrier P (2011). Hypersensitivity to environmental cues as a common basis for the maintenance of addiction and Post Traumatic Stress Disorder: a potential role of monoaminergic uncoupling? 9^{ème} *Colloque de la Société des Neurosciences*, Marseille.
- Toledano, D, Le Dorze, C, Gisquet-Verrier, P (2013) Exposures to animal models of PTSD and drug addiction increase reactivity to drug/trauma cues and lead to similar noradrenergic behavioral sensitization: Towards common physiological basis? 10^{ème} *Colloque de la Société des Neurosciences*, Lyon.
- Le Dorze C , Toledano D, Gisquet-Verrier P (2013) l'Etat de stress Post traumatique: une pathologie de la reactivation mnésique? *Colloque de l'IFR 144 Neurosud-Paris*, Gif sur Yvette.

Communications orales :

- Toledano D and Gisquet-Verrier P (2010). Etat de stress post traumatique et addiction: deux pathologies de la réactivation mnésique émotionnelle? (2) Les premières données. *Science-Club*, Orsay.
- Toledano D and Gisquet-Verrier P (2011). Etude comportementale d'un modèle animal d'Etat de Stress Post – Traumatique. *Colloque du Centre de Neurosciences Paris-Sud*, Orsay.
- Toledano D and Gisquet-Verrier P (2011). *Journée d'intégration de la délégation générale de l'armement (DGA)*, Paris.
- Toledano D (2011). Découplage des systèmes monoaminergiques et Etat de Stress Post Traumatique : caractérisation et tentatives thérapeutiques chez le rat. *Comité de mi-thèse*, Orsay
- Toledano D and Gisquet-Verrier P (2012). Etat de stress post traumatique et addiction: deux pathologies de la réactivation mnésique émotionnelle ? *GDR 2905 « Neurosciences de la mémoire »*, Cargèse
- Toledano D and Gisquet-Verrier P (2012). Découplage des systèmes monoaminergiques et Etat de Stress Post Traumatique : caractérisation et tentatives thérapeutiques chez le rat. *Journée de l'ED3C*, Paris.

Etudiants encadrés :

Ragot Pauline, L2, Université Paris XI

Trad Afifa, M1, Université d'Uppsala, Suède

Ager Leire, L2-L3, Université Paris XI

Turrel Oriane, M1, Université Paris VI

Sakkat Elise, M1, Université Paris XI

Le Dorze Claire, M2, Université Paris XI

Listes des principales abréviations

5-HT	Sérotonine
ACTH	Adrenocorticotropique hormone
AG	Injections groupées d'amphétamine
AS	Injections séparées d'amphétamine
ATV	Aire tegmentale ventrale
AVP	Arginine-vasopressine
BNST	Noyaux du lit de la strie terminale
COMT	Cathecol-O-methyl transférase
CPF	Cortex préfrontal
CRH	Corticotropin-releasing hormone
DA	Dopamine
DAT	Dopamine transporter
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMDR	Eye Movement Desensitization and Reprocessing
EPM	Elevated Plus Maze (labyrinthe en croix surélevé)
ESPT	Etat de stress post-traumatique
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GR	Récepteurs aux glucocorticoïdes
HPA	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
HR	High Responders
ISRS	Inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine
KO	Knock-out
LC	Locus Coeruleus
LR	Low Responders
MAO	Monoamine oxydase
mCPP	Meta-Chlorophenylpiperazine
MDMA	3,4-méthylène-dioxy-methamphétamine ou ecstasy
MR	Récepteurs aux minéralocorticoïdes
NA	Noradrénaline
NAc	Noyau Accumbens

NET	Norepinephrine transporter
NMDA	N-methyl D-aspartate
NPY	Neuropeptide Y
OCT	Organic cation transporter
PKC	Protéine Kinase C
PMAT	Plasma membrane monoamine transporter
PVN	Noyau paraventriculaire
RGS-2	Regulator of G-protein signaling 2
SERT	Serotonin transporter
SNA	système nerveux autonome
SPS	Single Prolonged Stress
TCC	Thérapies cognitivo-comportementales
VMAT	Vesicular monoamine transporter
WT	Wild-type

INTRODUCTION.....	19
Introduction générale.....	21
<u>Chapitre I : Du stress normal à l'état de stress post-traumatique.....</u>	<u>23</u>
I.1) Le stress : généralités.....	23
I.1.1) Historique du concept de stress.....	23
I.1.2) Conception actuelle.....	24
I.1.3) Critique et spécificité de la notion de stress.....	25
I.1.4) Neurobiologie du stress.....	26
I.1.4.1) Initiation de la réponse physiologique au stress.....	26
I.1.4.2) L'axe corticotrope.....	27
I.1.4.2.1) L'hypothalamus.....	27
I.1.4.2.2) L'hypophyse.....	28
I.1.4.2.3) Les glandes corticosurrénales.....	28
I.1.4.2.4) Les glucocorticoïdes.....	29
I.1.4.2.5) Régulation de l'axe corticotrope.....	30
I.1.4.2.5.1) Rétrocontrôle négatif.....	30
I.1.4.2.5.2) Régulation de l'axe corticotrope par le système limbique.....	30
I.1.4.2.5.2.1) L'hippocampe.....	30
I.1.4.2.5.2.2) Le cortex préfrontal.....	30
I.1.4.2.5.2.3) L'amygdale.....	31
I.1.4.3) Le système nerveux sympathique.....	32
I.1.4.4) Rôle du système noradrénergique dans la réponse au stress.....	34
I.1.4.4.1) Système noradrénergique : généralités.....	34
I.1.4.4.2) Description.....	34
I.1.4.4.2.1) Anatomie, efférences et afférences.....	34
I.1.4.4.2.2) La synapse	36
I.1.4.4.2.3) Les récepteurs.....	37
I.1.4.4.3) Rôle de la noradrénaline dans la réponse au stress.....	37
I.2) L'état de stress post-traumatique.....	40
I.2.1) Historique.....	40

I.2.2) Définition et symptômes.....	41
I.2.3) Epidémiologie.....	44
I.2.4) Facteurs de risque et de résilience.....	45
I.2.5) Neurobiologie de l'ESPT.....	51
I.2.5.1) Modifications cérébrales.....	51
I.2.5.2) Les neurotransmetteurs.....	53
I.2.5.2.1) La noradrénaline.....	53
I.2.5.2.2) La sérotonine.....	54
I.2.5.2.3) La dopamine.....	54
I.2.5.2.4) Le GABA et le glutamate.....	55
I.2.5.2.5) Le neuropeptide Y.....	56
I.2.5.2.6) Implication des neurotransmetteurs dans les reviviscences.....	56
I.2.5.3) L'axe corticotrope.....	58
I.2.6) Traitements de l'ESPT.....	62
I.2.7) Modèles animaux.....	67
I.2.7.1) Critères d'un modèle animal.....	67
I.2.7.2) Modèles animaux de l'ESPT.....	68
I.2.7.2.1) L'exposition aux chocs électriques.....	68
I.2.7.2.2) L'exposition au prédateur.....	69
I.2.7.2.3) Le Single Prolonged Stress (SPS)	71
<u>Chapitre II : Addiction et interactions drogue/stress.....</u>	<u>73</u>
II.1) L'addiction.....	73
II.1.1) Généralités.....	73
II.1.2) Les grandes étapes de la dépendance.....	74
II.1.3) Modèles animaux de l'addiction.....	75
II.1.3.1) La sensibilisation comportementale.....	76
II.1.3.2) La préférence conditionnée de lieu.....	78
II.1.3.3) L'auto-administration.....	78
II.1.3.4) Auto-administration et extinction.....	79
II.1.3.5) Modèle multidimensionnel.....	79

II.2) La sensibilisation comportementale à l'amphétamine.....	80
II.2.1) Définitions et généralités sur l'amphétamine.....	80
II.2.2) Circuit cérébral de la sensibilisation.....	82
II.2.3) Neuropharmacologie de la sensibilisation.....	83
II.2.3.1) La dopamine.....	83
II.2.3.2) La sérotonine.....	84
II.2.3.3) La noradrénaline.....	85
II.2.4) Découplage entre le système noradrénergique et le système sérotoninergique...86	
II.2.4.1) Régulation entre le système noradrénergique et le système sérotoninergique.....	86
II.2.4.2) Découplage entre le système noradrénergique et le système sérotoninergique par les drogues.....	88
II.2) Interactions entre drogues et stress.....	93
II.2.1) Implication du stress dans la prise de drogue.....	93
II.2.2) Les drogues modifient l'axe du stress.....	95
II.2.3) Sensibilisation croisée.....	96
II.2.4) Rôle de la réaction à la nouveauté dans l'addiction et le traumatisme.....	97
II.2.4.1) Caractérisation de la réaction à la nouveauté.....	97
II.2.4.2) Modification du phénotype par l'environnement.....	99
<u>Chapitre III : Réactivation mnésique : fonction et dysfonction.....</u>	<u>101</u>
III.1) La réactivation mnésique.....	101
III.1.1) Historique et définition.....	101
III.1.2) Dynamique de la réactivation mnésique.....	103
III.1.2.1) Nature des indices.....	103
III.1.2.2) Effet de l'exposition aux indices de rappel.....	104
III.1.2.3) Bases neurobiologiques de la réactivation mnésique.....	105
III.1.2.4) Bases cellulaires et moléculaires de la réactivation mnésique.....	107
III.1.3) Rôles de la réactivation mnésique.....	108
III.2) Dysfonction de la réactivation mnésique.....	109

III.2.1) Relations entre réactivation mnésique et « restauration » de la dépendance aux drogues.....	109
III.2.2) Relations entre réactivation mnésique et reviviscence après ESPT.....	110
III.3) Addiction et état de stress post-traumatique : les deux faces d'une même pièce ?..	111
III.3.1) Addiction et EPST : quels points communs ?.....	111
III.3.2) Hypothèses de mécanismes communs.....	112
III.3.3) L'hypothèse du découplage des systèmes monoaminergiques.....	113
Objectifs de la thèse.....	115
RESULTATS.....	117
I- Article 1.....	119
Traumatic stress in rats induces noradrenergic-dependent long-term behavioral sensitization: role of individual differences and similarities with dependence on drugs of abuse	
II- Article 2.....	123
Only susceptible rats exposed to a model of PTSD exhibit reactivity to trauma-related cues and other symptoms: an effect abolished by a single amphetamine injection	
III- Article 3.....	159
Effects of repeated amphetamine injections on subsequent behavior and on delayed behavioral sensitization are modulated by individual differences in novelty-seeking: Comparative and additive effects with an animal PTSD model	
DISCUSSION.....	209
1) Résumé des données obtenues.....	211
1.1) Validation du SPS comme modèle animal de l'ESPT.....	211
1.1.1) Réplication de symptômes déjà mis en évidence.....	211
1.1.2) Exploration de nouveaux symptômes.....	212
1.1.3) Notion de susceptibles et de résilients après SPS.....	213
1.1.4) Implication du système noradrénergique pendant le SPS.....	214
1.1.5) Durée des effets engendrés par le SPS.....	215
1.2) Le SPS induit-il une sensibilisation à l'amphétamine ?.....	215

1.3) Rôle du système noradrénergique dans le développement de la sensibilisation comportementale ?	217
1.4) Des injections répétées de drogues induisent-elles une sensibilisation comportementale dont l'expression est modulée par la réaction à la nouveauté ?.....	217
1.5) Peut-on détecter des symptômes comparables à ceux résultant d'un traumatisme à la suite d'injections répétées de drogues ?.....	219
1.6) L'exposition au SPS chez des animaux injectés à l'amphétamine aggrave-t-elle les effets comportementaux ?.....	220
1.7) Tentative thérapeutique d'un traumatisme par remodelage émotionnel.....	220
2) Contribution de ce travail aux hypothèses de départ ?.....	222
2.1) Lien entre sensibilisation comportementale et sensibilisation neurochimique.....	222
2.2) Lien entre sensibilisation comportementale et symptômes.....	226
2.3) Parallèle entre ESPT et prise de drogue.....	228
2.4) Validité de l'hypothèse du découplage.....	228
2.5) Relations entre ESPT ou prise de drogue et hyperréactivité aux indices ?.....	229
2.6) Relations entre EPST et découplage des systèmes monoaminergiques.....	232
PERSPECTIVES.....	235
I- ESPT et sensibilisation neurochimique.....	237
II- ESPT et désensibilisation des récepteurs.....	237
III- Réactivité aux indices de rappel.....	238
IV- Tentatives thérapeutiques.....	239
CONCLUSION.....	240
REFERENCES.....	241

INTRODUCTION

Introduction générale

Tout au cours de notre vie nous enregistrons des événements et notre mémoire en garde la trace. Ces souvenirs sont constitués des différents éléments perçus au cours de cet événement qu'ils soient visuels, auditifs, olfactifs et ressentis, comme notre état interne, nos émotions. L'ensemble de ces éléments sont associés pour former un souvenir unique et particulier. Un des processus clef de la mémoire est le rappel qui va permettre la récupération du souvenir. Cette phase de rappel comprend elle-même plusieurs étapes dont la première est la recherche du souvenir qui conduit à sa réactivation. Cette réactivation peut être générée par le sujet lui-même qui va alors rechercher des éléments significatifs de cet épisode pour le faire surgir de sa mémoire, cette réactivation peut également se faire sans contrôle conscient par la simple présence d'un stimulus présent dans l'environnement qui évoque un des éléments de l'évènement associé. L'association de cet élément avec les autres stimuli sensoriels, va permettre de réactiver l'ensemble de la trace mnésique. L'épisode de « la madeleine de Proust » illustre bien ce phénomène où le narrateur décrit les sensations intenses déclenchées par le goût d'une madeleine trempée dans le thé et qui lui permet d'évoquer des souvenirs d'enfance qu'il pensait disparus à tout jamais.

Quelques recherches fondamentales se sont intéressées à ce processus mnésique normal afin de mieux le caractériser et de déterminer les circuits neurobiologiques impliqués dans ces processus de réactivation. Les données accumulées ont permis de proposer un mécanisme neurobiologique de ce phénomène (Gisquet-Verrier, 2009). De manière intéressante, ces données sont proches de celles obtenues dans des domaines qui sont en apparence éloignés de la réactivation mnésique. Le domaine de l'addiction aux drogues s'est particulièrement attaché au dysfonctionnement du circuit de la récompense pour expliquer cette pathologie. De nombreuses études ont montré que la présentation d'indices associés à la prise de drogue induit un désir intense de consommer le produit que ce soit chez l'homme ou chez l'animal. Les processus neurobiologiques mis en jeu à la suite d'indice associé à la prise de drogue recouvrent largement ceux sous-tendant la réactivation mnésique. Cette observation a permis de suggérer que l'addiction pourrait être le pendant pathologique de la réactivation mnésique, un point de vue très différent de celui généralement adopté par les chercheurs étudiant ce trouble. L'état de stress post-traumatique (ESPT) causé par l'exposition à un traumatisme intense, est quant à lui décrit comme une pathologie où les indices associés à l'évènement sont centraux dans sa symptomatologie. En effet, les patients souffrant d'ESPT évitent tous les éléments pouvant rappeler le trouble, car ces indices peuvent déclencher des reviviscences conduisant l'individu à revivre le traumatisme avec toutes les sensations qui lui sont

associées. L'ESPT est donc clairement une pathologie de la réactivation mnésique et de nombreux processus neurobiologiques impliqués dans ce trouble sont analogues à ceux de la réactivation mnésique.

L'équipe de P Gisquet-Verrier s'est particulièrement intéressée au processus de réactivation mnésique normale et a accumulé un grand nombre de données sur ce thème. L'originalité de cette thèse est de considérer l'addiction et l'état de stress post-traumatique comme des pathologies de la réactivation mnésique, résultant de dysfonctionnements de ce processus. Bien que d'étiologies différentes, ces deux troubles sont causés par l'exposition à des événements extrêmes, très positif (la drogue) pour l'addiction et très négatif (le traumatisme) pour l'ESPT. L'hypothèse de ce travail est que l'exposition à un événement fortement chargé émotionnellement pourrait induire une dysfonction de la réactivation mnésique et rendre les sujets hypersensibles aux stimuli associés à l'événement, facilitant ainsi de façon pathologique leur réactivation. Cette hypothèse propose donc qu'un mécanisme commun se met en place chez des sujets dépendants et chez des patients souffrant d'ESPT.

Pour aborder le sujet de cette thèse, nous allons aborder, dans une première partie, la notion de stress normal et de stress pathologique, puis dans un deuxième chapitre nous introduirons certains concepts concernant l'addiction et les interactions connues entre stress et addiction. Enfin, dans un dernier chapitre nous exposerons nos connaissances actuelles sur la fonction de la réactivation mnésique et ses bases neurobiologiques avant de souligner les relations possible entre la réactivation mnésique, et la dépendance aux drogues, d'une part et entre la réactivation mnésique et l'ESPT d'autre part, avant de souligner les points communs entre ces deux pathologies. Enfin, nous concluons sur l'hypothèse de cette thèse qui propose qu'un découplage des systèmes monoaminergiques soit responsable de l'hypersensibilité aux indices de rappel.

Chapitre I : Du stress normal à l'état de stress post-traumatique

I.1) Le stress : généralités

Le stress est un terme fréquemment utilisé que ce soit dans la vie courante ou dans le domaine médical pour définir un état induit par un environnement engendrant des contraintes et des peurs. C'est un phénomène qui apparaît dans des conditions normales mais lorsqu'il devient intense, répété ou prolongé, il peut entraîner des états pathologiques. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le stress apparaît chez une personne dont les ressources et stratégies de gestions personnelles sont dépassées par les exigences qui lui sont posées. Bien que, comme nous allons le voir, sa définition ait évolué au cours du temps et en fonction des auteurs, l'ensemble des auteurs s'accorde sur les mécanismes biologiques mis en jeu, impliquant l'axe corticotrope, le système nerveux autonome, ainsi qu'une régulation centrale par le système limbique.

I.1.1) Historique du concept de stress

Initialement, le stress a été défini comme une réaction de l'organisme, en réponse à un stimulus menaçant, ayant pour but de retrouver son homéostasie (Cannon, 1935). En 1878, le physiologiste français Claude Bernard introduit un concept, celui de la constance du milieu en proposant que « La fixité du milieu intérieur suppose un perfectionnement de l'organisme tel que les variations externes soient à chaque instant compensées et équilibrées. Bien loin au contraire que l'animal élevé soit indifférent au monde extérieur, il est au contraire dans une étroite et savante relation avec lui de sorte que son équilibre résulte d'une continuelle et délicate compensation établie comme par la plus sensible des balances » (*Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*, p.114, 1878). Ce principe d'équilibre dynamique fut ensuite nommé « homéostasie » par Walter Bradford Cannon (1929) par référence aux mots grecs stasis (« état, position ») et homoios (« égal, semblable à »). Cet équilibre est à la base de toutes les régulations physiologiques et des processus d'adaptation d'un organisme à son environnement. Cannon est le premier à employer le mot « stress » qui désigne les agressions susceptibles de perturber l'homéostasie. Il avait proposé que l'émotion soit au centre de la réponse adaptative et que la peur ou la fureur, en induisant une libération d'adrénaline, préparait le sujet à un comportement de « fight, flight or fright » (lutte, fuite ou effroi) (Cannon, 1915; Galinowski and Lôo, 2003). Hans Selye, un endocrinologue Austro-Hongrois définit le stress comme la réponse non spécifique de l'organisme à toute demande qui lui est faite. Il décrit sa théorie sur le mécanisme du

« syndrome général d'adaptation », qui se déroule en trois phases quel que soit la nature de l'agression. Lors de la première phase : « la réaction d'alarme », l'organisme mobilise ses ressources énergétiques pour faire face au stress. Puis, dans la « phase de résistance », l'organisme utilise ses ressources afin de mettre en place une réaction adaptée. Si le stress est puissant ou se prolonge, l'organisme atteint la « phase d'épuisement » pendant laquelle l'énergie utilisée pour y faire face est épuisée. C'est pendant cette phase qu'apparaissent les troubles somatiques à l'origine des pathologies. De plus, Hans Selye a proposé une implication des hormones cortico-surréaliennes dans ces troubles.

I.1.2) Conception actuelle

A l'heure actuelle, le stress est toujours défini comme la réponse de l'organisme à un stimulus déclencheur appelé « stresseur » mais il est plus souvent et par abus de langage assimilé au stimulus déclencheur de la réponse au stress (Chrousos, 2009; Koolhaas *et al*, 2011). Dans ce rapport j'utiliserai le terme « stress » pour définir le stimulus déclencheur et la réponse de l'organisme à ce stimulus.

Le stress est donc une réaction à « une menace réelle ou interprétée de l'intégrité physiologique ou psychologique d'un individu et qui a pour conséquence une réponse physiologique et/ou psychologique de la part de cet individu » (McEwen, B.S. « Stress, definitions and concepts » of. *Encyclopedia of Stress* 3:508-509, 2000), cette réponse permettra de réduire ou d'éliminer l'impact négatif induit par le stresseur.

On considère deux catégories de stresseur : les stress physiques (ou physiologiques ou encore systémiques) et les stress psychologiques (ou psychogéniques ou encore processifs). Ce qui différencie principalement ces deux types de stress repose sur l'action qu'il exerce sur l'individu (Kollack-Walker *et al*, 2000). Le stress physique correspond à une menace physique réelle et immédiate pour la santé et le bien-être de l'organisme, perturbant le milieu interne et déclenchant une restauration de l'homéostasie. La prise de conscience ou la perception du stimulus ne sont pas nécessaires à l'initiation de la réponse de stress qui peut intervenir par exemple en réaction à des hémorragies ou des réactions immunitaires. Le stress psychologique, quant à lui, n'agit pas directement sur l'individu mais à travers la perception, l'interprétation du stimulus, en liaison avec l'apprentissage et la mémoire. Ce stress peut menacer l'état actuel de l'individu mais peut être aussi l'anticiper. La prise de conscience du stimulus est donc nécessaire pour induire une réponse de stress qui conduira l'individu à y faire face, en mettant en œuvre une réponse adaptée. De plus, l'impact psychologique du stress peut varier d'un individu à l'autre. Chez l'animal, le stress psychologique peut être

induit par une contention, la présentation d'un nouvel environnement, le bruit ou un conflit social (Dayas *et al.*, 2001). Cependant il peut y avoir un certain recouvrement entre stress psychologique et stress physique. Par exemple, la nage forcée, peut être considérée comme un stress psychologique, mais l'hypothermie qu'elle génère est un stress physique. Un stress exclusivement psychologique est celui causé par un indice ou contexte évoquant une situation aversive puisqu'il dépend de l'interprétation du stimulus en lien avec une acquisition antérieure. Dans cette situation, la menace n'est pas directe mais prédit sa manifestation dans le but de préparer l'individu à faire face à cette menace.

I.1.3) Critique et spécificité de la notion de stress

Comme l'ont souligné plusieurs auteurs, la définition de stress reste ambiguë et circulaire (Romero *et al.*, 2009). En effet, un stimulus est généralement considéré comme un stresseur lorsqu'il initie une réponse comportementale et physiologique de stress. Une réponse comportementale et physiologique est généralement considérée comme une réponse de stress si elle est initiée par un stresseur. De plus, le stress ne peut être défini comme une menace de l'homéostasie, puisque pratiquement toutes les activités de l'organisme impliquent un maintien de l'homéostasie.

L'activation de l'axe corticotrope ne peut caractériser le stress puisque des activations similaires de cet axe ont été montrées qu'elle que soit l'issue d'une interaction sociale (victoire ou une défaite), ainsi que lors de situations plaisantes telles que le comportement sexuel (Bronson and Desjardins, 1982). En effet, l'activation de cet axe a pour but de mobiliser et de distribuer les ressources métaboliques tels que l'oxygène et les nutriments nécessaires à la réalisation d'un comportement et non pas à la valence (positive ou négative) du comportement. Koolhaas *et al.* (2009) propose que l'aspect cognitif et perceptuel d'un stimulus stressant ait un rôle important dans la définition du stress. En effet, l'exposition à un prédateur ou à une femelle réceptive chez des rats mâles activent l'axe corticotrope de façon similaire. Cependant, seule l'exposition au prédateur induit une altération de la mémoire de travail, suggérant que malgré une activation similaire de l'axe corticotrope, seule l'exposition au prédateur a été perçue comme un stresseur (Woodson *et al.*, 2003). Ainsi, Koolhaas *et al.* (2009) propose de ne parler de stress que lorsque la demande environnementale excède les capacités régulatrices d'un organisme naturel. Ces situations se rencontrent en cas d'absence de réponse anticipatoire, c'est à dire dans des situations imprédictibles, ou incontrôlables comme lors d'événements traumatisants pouvant conduire à la pathologie comme l'état de stress post-traumatique (ESPT). Cet auteur propose qu'une mesure du décours de l'activité de

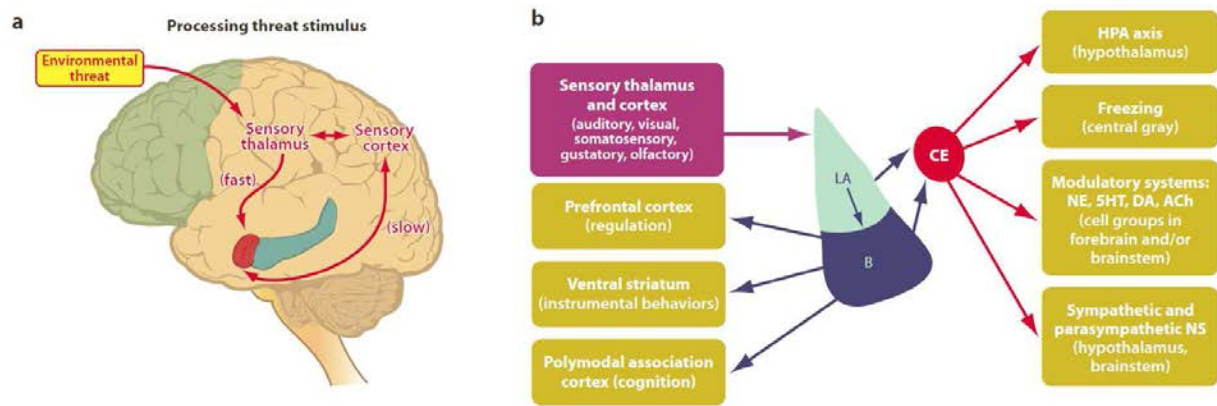
l'axe corticotrope et de l'axe catécholaminergique avant et pendant le stress, soit un indicateur plus fiable d'une réponse de stress.

I.1.4) Neurobiologie du stress

Lorsqu'un individu perçoit un stimulus stressant, des réponses physiologiques coordonnées sont activées. Ces réponses mettent en jeu le système nerveux central et le système nerveux périphérique (ortho)sympathique ainsi que l'axe corticotrope ou axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis ou HPA axis en anglais)

I.1.4.1) Initiation de la réponse physiologique au stress

A la vue d'un prédateur par exemple, le système visuel d'un animal détecte le stimulus menaçant et envoie cette information au thalamus. Le thalamus relaie l'information à l'amygdale, directement (voie thalamo-amygdalienne), et indirectement en passant par le cortex sensoriel (la voie thalamo-cortico-amygdalienne). La première voie sous-corticale est rapide et envoie des informations brutes qui ne sont soumises à aucun traitement cognitif. La seconde voie est plus lente et envoie des informations sensorielles plus détaillées et plus sophistiquées que la première. Ces deux voies convergent sur le noyau latéral de l'amygdale, un noyau connu pour recevoir toutes sortes d'informations sensorielles (LeDoux *et al*, 1990). Le noyau latéral de l'amygdale communique avec le noyau central de l'amygdale directement et indirectement en passant par le noyau basal. Le noyau central qui constitue la principale sortie de l'amygdale, contrôle l'expression des réactions de peur telles que les réponses comportementales, endocriniennes et celles du système autonome. Les projections vers les ganglions de la base induisent un comportement d'immobilisation (freezing), celles vers l'hypothalamus activent l'axe corticotrope et le système sympathique. De plus, le noyau central projette sur les dendrites issues du locus coeruleus (LC) induisant une augmentation de noradrénaline (NA), ainsi que sur d'autres systèmes neuromodulateurs impliquant notamment des monoamines telles que la sérotonine, la dopamine et l'acétylcholine (Rodrigues *et al*. 2009 ; Figure 1).



I.1.4.2) L'axe corticotrope

Cet axe est constitué principalement de trois structures : l'hypothalamus, l'hypophyse et la glande corticosurrénale (Figure 3).

I.1.4.2.1) L'hypothalamus

L'hypothalamus est une région du cerveau de la taille d'une amande situé au niveau de la partie ventrale du diencephale, sous le thalamus. Cette région est constituée d'un ensemble de noyaux qui font le lien entre le système nerveux central et le système endocrinien (voir figure 2).

L'activation de l'axe corticotrope commence par le noyau paraventriculaire (PVN) de l'hypothalamus. En recevant des afférences de l'amygdale ainsi que du locus coeruleus (LC), via les récepteurs alpha-1 adrénergiques (Pacak *et al*, 1995; Plotsky *et al*, 1989), L'hypothalamus intègre les différentes réponses du cerveau au stimulus stressant. Les neurones parvocellulaires du PVN sécrètent la corticolibérine (ou corticotropin-releasing hormone : CRH, ou encore corticotropin-releasing factor : CRF), un neuropeptide composé de 41 acides aminés, dérivé d'un prépropeptide de 196 acides aminés. Le PVN va aussi sécréter un autre neuropeptide, l'arginine-vasopressine (AVP) composée de 9 acides aminés qui, entre autre, potentialise l'effet du CRH.

I.1.4.2.2) L'hypophyse

L'hypophyse est une glande endocrine reliée à l'hypothalamus par la tige pituitaire, constituée de deux lobes : le lobe antérieur ou l'anté-hypophyse ou adénohypophyse et le lobe postérieur ou neurohypophyse. Les neurohormones produites par le PVN agissent au niveau de l'adénohypophyse sur l'expression du gène codant la pro-opiomélanocortine ou POMC, une protéine de 241 acides aminés dont la maturation donne naissance à de nombreux peptides dont l'ACTH (adrenocorticotropique hormone ou hormone corticotrope). L'ACTH est un peptide de 39 acides aminés qui, libéré dans la circulation sanguine, va agir au niveau du cortex surrénalien pour libérer les glucocorticoïdes.

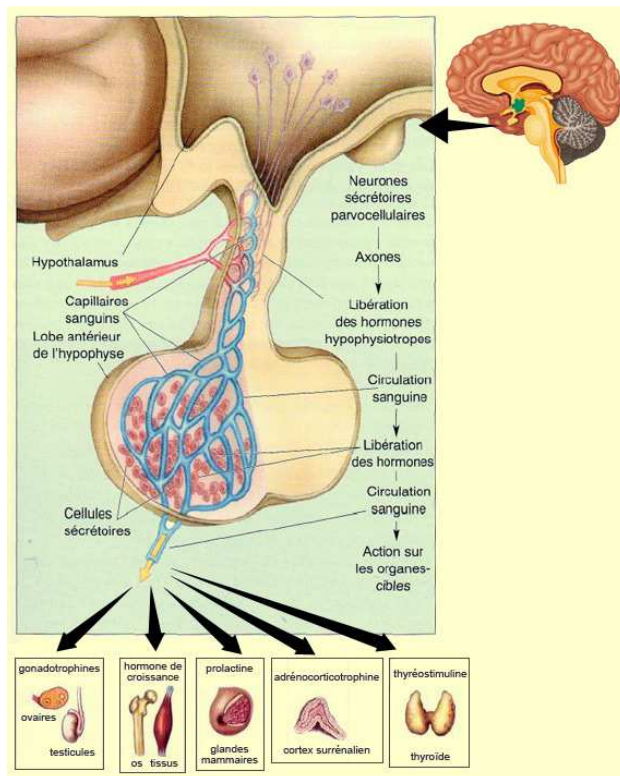


Figure 2. Complexe hypothalamo-hypophysaire et son rôle endocrinien. Ce complexe est impliqué dans la réponse au stress et forme avec le cortex surrénalien l'axe corticotrope. Lorsque la réponse au stress est initiée, les neurones du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (neurones parvocellulaires) libèrent le CRH au niveau du système porte. Le CRH est transporté par les capillaires sanguins jusqu'à l'antéhypophyse où il active les cellules corticotropes. En réponse au CRH, ces cellules vont libérer l'ACTH dans la circulation sanguine. L'ACTH va agir au niveau du cortex surrénalien, en provoquant la libération dans la circulation sanguine de glucocorticoïdes qui permettront d'apporter l'énergie nécessaire à l'organisme pour répondre au stimulus stressant.

I.1.4.2.3) Les glandes corticosurrénales

Les glandes corticosurrénales sont des glandes endocrines qui constituent la couche externe des glandes surrénales situées au-dessus des reins. Cette région est impliquée dans la sécrétion des stéroïdes dont les glucocorticoïdes. La synthèse des glucocorticoïdes est assurée par une sous-région de la corticosurrénale, la zona fasciculata (zone fasciculée). L'ACTH, en se fixant sur son récepteur MC2-R (récepteurs aux mélanocortines), va induire la synthèse et la libération des glucocorticoïdes dans la circulation sanguine.

I.1.4.2.4) Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdiennes formées à partir du cholestérol dans la zone fasciculée de la corticosurrénale qui augmentent la glycémie, la quantité d'acides gras sanguins et affaiblissent le système immunitaire. Le glucocorticoïde majoritaire est le cortisol chez l'homme et la corticostérone chez le rongeur. La corticostérone ne diffère structurellement du cortisol que par un groupement hydroxyle (-OH) sur le carbone 17 du cortisol. Les glucocorticoïdes sont lipophiles et peuvent donc traverser facilement la bicouche lipidique des cellules. Par conséquent, ces hormones ne peuvent pas être stockées dans les cellules et sont donc sécrétées juste après leur synthèse. Cette propriété leur permet également de traverser facilement la barrière hémato-encéphalique et d'agir sur différentes régions cérébrales.

Les glucocorticoïdes agissent sur les cellules cibles, en se liant à deux types de récepteurs intracellulaires: les récepteurs aux minéralocorticoïdes (MR ou récepteur de type I) et les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR ou récepteur de type II). Les MR sont exprimés principalement au niveau du système limbique notamment dans l'hippocampe, l'amygdale, le septum et l'hypothalamus alors que les GR sont exprimés assez largement dans le cerveau, tout en étant fortement concentrés dans l'hippocampe, le PVN et les cellules corticotropes de l'hypophyse. On retrouve aussi les GR dans le thalamus, le striatum, le noyau central de l'amygdale, le noyau arqué de l'hypothalamus et dans le cortex (Fuxe *et al*, 1985; De Kloet *et al*, 1998). Les MR ont une affinité importante pour les glucocorticoïdes naturels (Constante de dissociation: $K_d = 0,5 \text{ nM}$) alors que les GR ont une affinité plus faible pour des glucocorticoïdes naturels ($K_d = 2,5-5 \text{ nM}$) et une plus forte affinité pour des glucocorticoïdes synthétiques comme la dexaméthasone (De Kloet *et al*, 1998). Du fait de cette différence d'affinité, à l'état basal, les glucocorticoïdes se fixent préférentiellement aux MR, alors qu'après une sécrétion importante de glucocorticoïdes (pendant le pic du cycle circadien et pendant un stress), ils se fixent sur les GR (De Kloet 1991). Ainsi, les MR sont impliqués dans l'activité basale de l'axe corticotrope alors que les GR sont impliqués dans l'activité phasique de l'axe corticotrope, comme lors d'un stress (De Kloet *et al*. 2005).

Les récepteurs MR et GR sont des facteurs de transcription, c'est-à-dire des protéines qui régulent l'expression de certains gènes, qui deviennent actifs lorsqu'ils sont liés aux glucocorticoïdes. Cette interaction ligand-récepteur va induire la formation d'un dimère de récepteurs et ce complexe va se transloquer dans le noyau. Ce complexe se fixe sur l'ADN, sur un promoteur HRE (hormone response elements) qui va soit activer l'expression des gènes cibles soit l'inhiber. Ce complexe peut réguler ainsi de nombreux gènes impliqués dans des

fonctions variées tels que la transmission synaptique, le métabolisme, l'architecture neuronale, le cycle vésiculaire et l'adhésion cellulaire (Datson *et al*, 2008).

I.1.4.2.5) Régulation de l'axe corticotrope

I.1.4.2.5.1) Rétrocontrôle négatif

Les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur leur propre sécrétion (Aguilera, 1994) en inhibant la sécrétion du CRH au niveau du PVN. La libération d'ACTH au niveau de l'antéhypophyse est alors diminuée, réduisant ainsi la libération de glucocorticoïdes surrénaliens, permettant de mettre fin à la réponse de stress.

I.1.4.2.5.2) Régulation de l'axe corticotrope par le système limbique

L'axe corticotrope est également régulé par le système limbique qui comprend un ensemble de structures cérébrales, comme l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal, impliquées dans les émotions, le comportement et la mémoire (Herman *et al*, 2005). L'hippocampe et le cortex préfrontal participent au rétrocontrôle de l'axe corticotrope alors que l'amygdale stimule plutôt cet axe.

I.1.4.2.5.2.1) L'hippocampe

L'hippocampe est une structure située dans la partie interne du lobe temporal médian qui joue un rôle central dans la mémoire. Il participe ainsi au rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope par l'activation des neurones GABAergiques par le subiculum ventral (Herman *et al*, 1995), qui vont inhiber les neurones du PVN, (Cullinan *et al*, 2008; Herman *et al*, 2003; Jacobson and Sapolsky, 1991). Ainsi, la stimulation de l'hippocampe diminue la sécrétion d'ACTH et de glucocorticoïdes chez l'homme et le rongeur

I.1.4.2.5.2.2) Le cortex préfrontal

Le cortex préfrontal (CPF) constitue la partie antérieure du lobe frontal et joue un rôle essentiel dans les fonctions cognitives telles que la mémoire de travail, les fonctions exécutives, la flexibilité comportementale, la planification de l'action, ainsi que dans les processus émotionnels (Fuster, 2008; Gisquet-Verrier *et al*, 2000; Roberts *et al*, 1998). Le CPF est également impliqué dans la régulation du stress (Diorio *et al*, 1993). L'inhibition exercée par le cortex prélimbique et le cortex cingulaire antérieur se fait via leurs projections vers l'aire pré-optique ventrolatérale, l'hypothalamus dorsomédian, la région péri-PVN et le noyau du lit de la strie terminale, qui envoient des efférences GABAergique au PVN (Bowers

et al, 1998; Okamura *et al*, 1990). Inversement, le cortex infralimbique active l'axe corticotrope en projetant sur le noyau du tractus solitaire, et l'amygdale lesquels activent le PVN (Hurley *et al*, 1991; Sesack *et al*, 1989; Takagishi and Chiba, 1991).

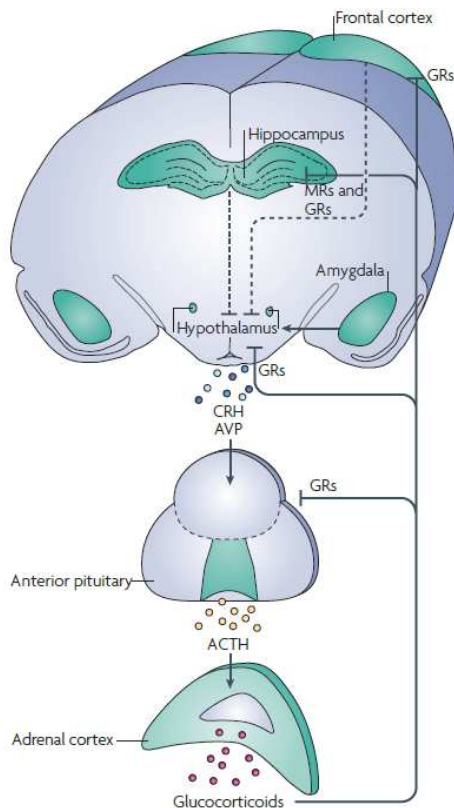


Figure 3. Activation et rétro-contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien ou axe corticotrope après un stimulus stressant. L'activation de cet axe va entraîner la libération de glucocorticoïdes dans la circulation sanguine. Cette hormone va inhiber sa propre sécrétion en agissant sur les récepteurs GR au niveau de l'anté-hypophyse et inhiber les cellules corticotropes ainsi qu'au niveau du PVN pour inhiber la libération de CRH. Le système limbique joue aussi un rôle dans la régulation de l'axe corticotrope. Le cortex pré-frontal et l'hippocampe ont plutôt un rôle inhibiteur alors que l'amygdale a un rôle activateur. D'après Lupien *et al*. 2009.

I.1.4.2.5.2.3) L'amygdale

L'amygdale est composée d'un ensemble de noyaux situés dans la partie interne et antérieure du lobe temporal, en avant de l'hippocampe. L'amygdale est impliquée dans les réponses de peur et d'anxiété et dans le décodage des émotions.

L'amygdale intervient dans la régulation du stress en activant l'axe corticotrope par l'intermédiaire des noyaux médian et central. Ces noyaux constituent les principales projections de l'amygdale vers le cerveau antérieur basal, les structures hypothalamiques et le tronc cérébral (Swanson and Petrovich, 1998). Une lésion de l'un de ces noyaux provoque une diminution de la sécrétion d'ACTH et de corticostérone induit par un stress (Allen and Allen, 1974; Beaulieu *et al*, 1986; Dayas and Day, 2002; Feldman *et al*, 1994; Van de Kar *et al*, 1991). Inversement, leur stimulation intensifie l'activité de l'axe corticotrope (Dunn and Whitener, 1986; Matheson *et al*, 1971; Redgate and Fahringer, 1973). Cependant, le noyau médian semble plus impliqué dans la réponse à un stress psychologique (Cullinan *et al*, 1995; Figueiredo *et al*, 2003; Kollack-Walker *et al*, 1997), alors que le noyau central est

préférentiellement activé à la suite d'un stress physique (Sawchenko *et al*, 1996; Thiruvikraman *et al*, 1997). Le noyau médian de l'amygdale envoie des projections inhibitrices sur les noyaux du lit de la strie terminale, l'aire pré-optique ventrolatérale et les régions péri-PVN connues pour libérer du GABA au niveau du PVN, provoquant ainsi une désinhibition de cette région. De la même manière, le noyau central de l'amygdale désinhibe le PVN via une libération de GABA dans les noyaux du lit de la strie terminale ventrolatérale et à la région ventrolatérale des noyaux de l'hypothalamus dorso-médian (Herman *et al*, 2005). Cette activation de l'axe corticotrope par l'amygdale est en accord avec les autres fonctions de l'amygdale telles que l'activation du système sympathique et son implication dans la peur et l'anxiété (Davis, 1992; Gray, 1993).

I.1.4.3) Le système nerveux sympathique

Le système nerveux périphérique comprend les nerfs et ganglions se situant en dehors du système nerveux central (i.e. cerveau et moelle épinière). Ce système, qui a pour but de connecter le système nerveux central des organes et membres de l'individu, est subdivisé en système nerveux somatique et système nerveux autonome ou végétatif. Le système nerveux somatique est impliqué dans la perception sensorielle des muscles, des articulations et de la peau ainsi que dans le contrôle des mouvements volontaires. Le système nerveux autonome (SNA), composé du système nerveux (ortho)sympathique et du système nerveux parasympathique, responsables du contrôle des fonctions automatiques. Ces deux sous-systèmes (ortho et parasympathique) ont généralement des actions antagonistes et proviennent de régions différentes du tronc cérébral et de la moelle épinière. Les neurones initiaux du SNA, appelés neurones pré-ganglionnaires, sont issus de la moelle épinière et activent, via une libération d'acétylcholine, un neurone ganglionnaire. Ce dernier envoie ses prolongements au niveau des organes cibles et libère soit de l'acétylcholine, pour le système nerveux parasympathique, soit de la noradrénaline, pour le système nerveux (ortho)sympathique.

Le système nerveux sympathique, activé à la suite d'un stress, est sous le contrôle du système nerveux central. Il est rapidement stimulé après la réception d'un stimulus stressant. Le PVN de l'hypothalamus active les neurones pré-ganglionnaires sympathiques situés dans la corne latérale de la région thoracolombaire (de T1 à L2) de la moelle épinière, soit directement, soit indirectement (via une libération de CRH qui va stimuler le locus coeruleus (LC) activant à son tour les neurones pré-ganglionnaires sympathiques via les récepteurs alpha-1 adrénergiques). Au niveau de la chaîne ganglionnaire sympathique, les axones des

neurones pré-ganglionnaires projettent sur les neurones post-ganglionnaires en les activant via une libération d'acétylcholine. Les axones des neurones post-ganglionnaires répondent en libérant de la noradrénaline au niveau des organes effecteurs. D'autre part, les neurones pré-ganglionnaires activent directement, via l'acétylcholine, les cellules chromaffines de la médullosurrénale, qui à leur tour libéreront majoritairement de l'adrénaline, mais aussi de la noradrénaline, dans la circulation sanguine. Ces catécholamines vont avoir pour conséquence d'augmenter la fréquence cardiaque et respiratoire, le transport de dioxygène, la glycémie, la quantité d'acides gras sanguins et de dilater les pupilles, permettant au sujet de réagir physiquement face au danger (Figure 4).

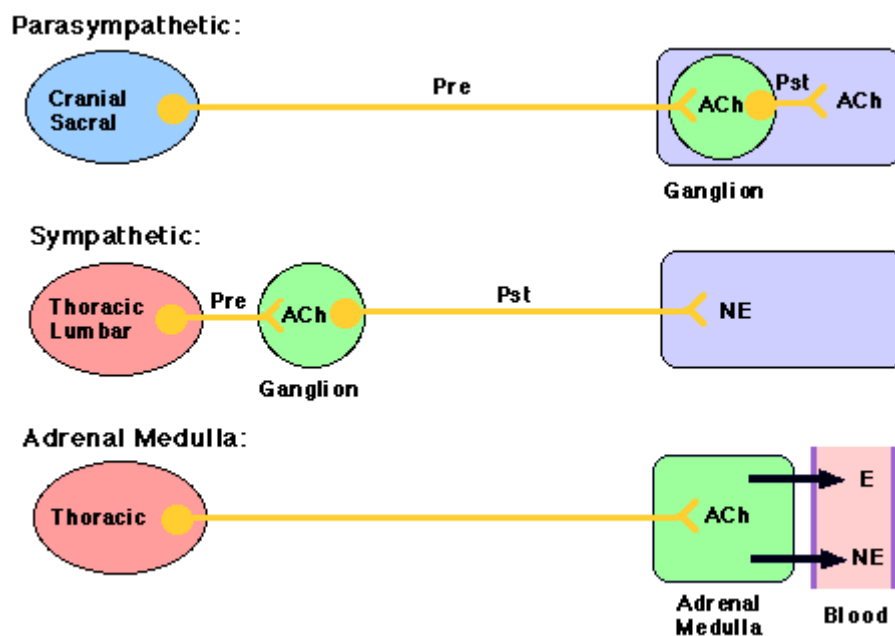


Figure 4. Organisation générale du système nerveux autonome. Le système nerveux parasympathique et (ortho)sympathique sont composés d'un premier neurone (pré-ganglionnaire) cholinergique issu du tronc cérébral et de la moelle épinière qui projette sur un neurone postganglionnaire. Ce dernier contrôle l'organe cible soit en libérant de l'acétylcholine pour le système nerveux parasympathique, soit de la noradrénaline pour le système nerveux sympathique. Un cas particulier est celui de la médullosurrénale qui n'est innervée que par un neurone pré-ganglionnaire, et libère de l'adrénaline et de la noradrénaline dans la circulation sanguine.

I.1.4.4) Rôle du système noradrénergique dans la réponse au stress

I.1.4.4.1) Système noradrénergique : généralités

La noradrénaline (appelé aussi norépinephrine) est un composé monoaminergique appartenant à la classe des catécholamines et jouant un rôle hormonal dans le système nerveux végétatif sympathique et de neurotransmetteur dans le système nerveux central. La noradrénaline périphérique est synthétisée par la médullosurrénale et les fibres post-ganglionnaires jouant un rôle dans la vaso-constriction, la broncho-dilatation, le rythme cardiaque et dans le métabolisme énergétique. La noradrénaline centrale est synthétisée au niveau du tronc cérébral et principalement dans le locus coeruleus (LC). Elle joue un rôle dans l'apprentissage et la mémoire, la prise de décision et la réponse au stress (Morilak *et al*, 2005; Sara, 2009). Le LC joue aussi un rôle critique dans l'attention et l'éveil d'un organisme (Abercrombie and Zigmond, 1995) et le maintien d'un niveau élevé d'éveil serait le processus primaire par lequel la noradrénaline facilite la formation de la mémoire (McGaugh and Roozendaal, 2002). L'état d'alerte est associé à une activation du LC alors que son inactivation se traduit par un état de somnolence suggérant son implication dans les différents états de vigilance (Foote *et al*, 1991). Ce neurotransmetteur est aussi impliqué dans des pathologies telles que l'insomnie, la narcolepsie, le trouble de déficit de l'attention/hyperactivité, la dépression, l'addiction et l'état de stress post-traumatique (Berridge and Waterhouse, 2003).

I.1.4.4.2) Description

I.1.4.4.2.1) Anatomie, efférences et afférences

Au niveau du système nerveux central, il existe 7 noyaux noradrénergiques (A1 à A7) localisés au niveau du tronc cérébral (dans le bulbe rachidien et le pont). Le locus coeruleus (A6) est la structure la plus dense située dans la partie dorsale du pont du tronc cérébral à la jonction ponto-mésencéphalique et adjacent au 4^{ème} ventricule (Fuxe *et al*, 1970). Le LC est composé de 1500 neurones chez le rat, quelques milliers chez le singe et entre 10000 et 15000 chez l'homme (Berridge and Waterhouse, 2003).

Le LC a des projections étendues dans le cerveau et la moelle épinière (voir figure 5). La voie ascendante du LC projette sur le cortex préfrontal, l'hippocampe, l'amygdale, le raphé dorsal, l'hypothalamus (notamment le PVN), le thalamus, le cervelet, les noyaux du lit de la strie terminale (BNST), le noyau accumbens et le bulbe olfactif. La voie descendante projette sur la moelle épinière et le tronc cérébral pour réguler le système nerveux végétatif (voir Moore and Bloom, 1979; Figure 5). Le LC n'induit pas une simple inhibition ou excitation sur les

régions cibles, mais augmente le ratio signal sur bruit des réponses évoquées par les autres afférences de la région cible telles que les entrées sensorielles en diminuant l'activité spontanée des neurones pour traiter les stimuli pertinents (Servan-Schreiber *et al*, 1990; Woodward *et al*, 1991).

Le LC reçoit des afférences provenant du cortex préfrontal, de l'amygdale, de l'hypothalamus (tel que le PVN), de l'aire tegmentale ventrale, de la substance grise périaqueducale, de la moelle épinière et du bulbe rachidien (noyau paragigantocellulaire et noyau prepositus hypoglossi). Le LC reçoit aussi des afférences du raphé dorsal, qui à travers de connexions réciproques jouerait un rôle dans l'état d'éveil et de vigilance (Kim *et al*, 2004; Pasquier *et al*, 1977). De plus, de par ses connexions avec le tronc cérébral, le LC joue un rôle dans la régulation du système nerveux autonome, en activant le système sympathique et en inhibant le système parasympathique (Lewis and Coote, 1990; Yoshimura *et al*, 1990). Enfin les neurones du LC possèdent une activité pacemaker : ils possèdent la capacité intrinsèque d'avoir une activité autonome spontanée et qui génère donc une activité oscillatoire (Alreja and Aghajanian, 1991; Williams *et al*, 1984).

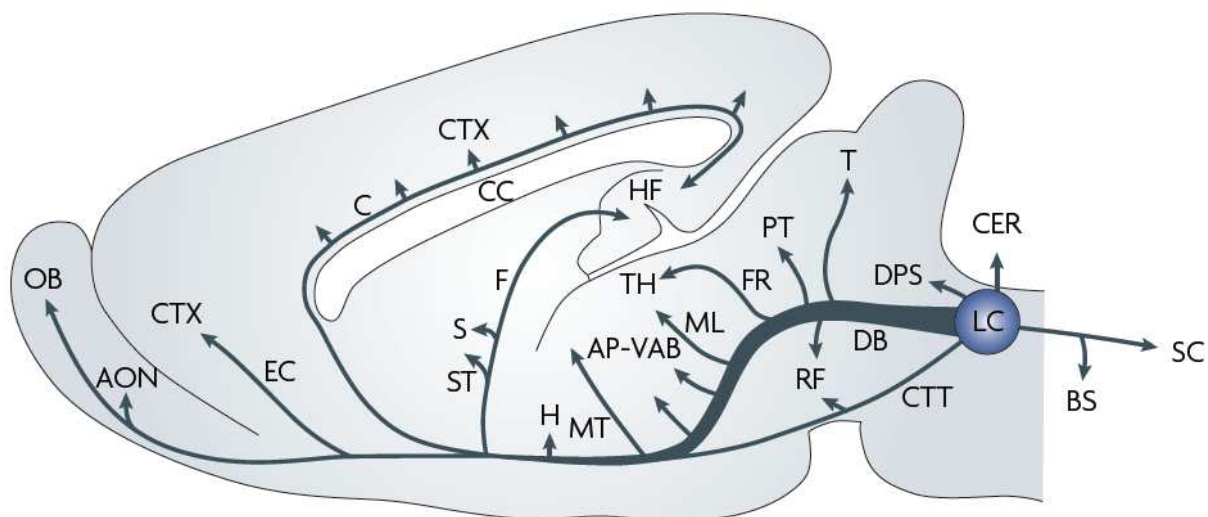


Figure 5. Projections du Locus Coeruleus (LC) dans le cerveau de rongeur. BS, noyaux du tronc cérébral; CER, cervelet; CTX, cortex; H, hypothalamus; HF, hippocampe; OB, bulbe olfactif; S, septum; SC, moelle épinière; ST, strie terminale; TH, thalamus. Le LC projette aussi dans l'amygdale et le raphé. D'après Sara 2009.

I.1.4.4.2.2) La synapse

La noradrénaline a comme précurseur primaire la L-tyrosine qui par une série de modification est transformée en dopamine, avant d'être conduite dans les vésicules via un transporteur (vesicular monoamine transporter : VMAT), à l'intérieur desquels l'enzyme dopamine β -hydroxylase, hydroxyle la dopamine (par ajout du groupement -OH) pour former la noradrénaline. Ainsi, la quasi-totalité de la noradrénaline est contenue dans des vésicules. Lorsque le neurone émet un potentiel d'action, la noradrénaline est libérée au niveau de la fente synaptique où elle va pouvoir agir au niveau de récepteurs spécifiques pour modifier l'activité du neurone post-synaptique, mais aussi pré-synaptique, avant d'être recapturée par le neurone pré-synaptique par des transporteurs sélectifs à haute affinité appelés NET (norepinephrine transporter) ou à plus faible affinité comme OCT2, OCT3 (organic cation transporter) (Grundemann et al., 1998 ; Vialou et al., 2004 and Amphoux et al., 2006) et PMAT (plasma membrane monoamine transporter), ou afin d'être dégradée par une enzyme, la monoamine oxydase (MAO), présente dans la membrane externe des mitochondries ou au niveau de la fente synaptique par la COMT (Catechol-O-methyl transférase) (Figure 6).

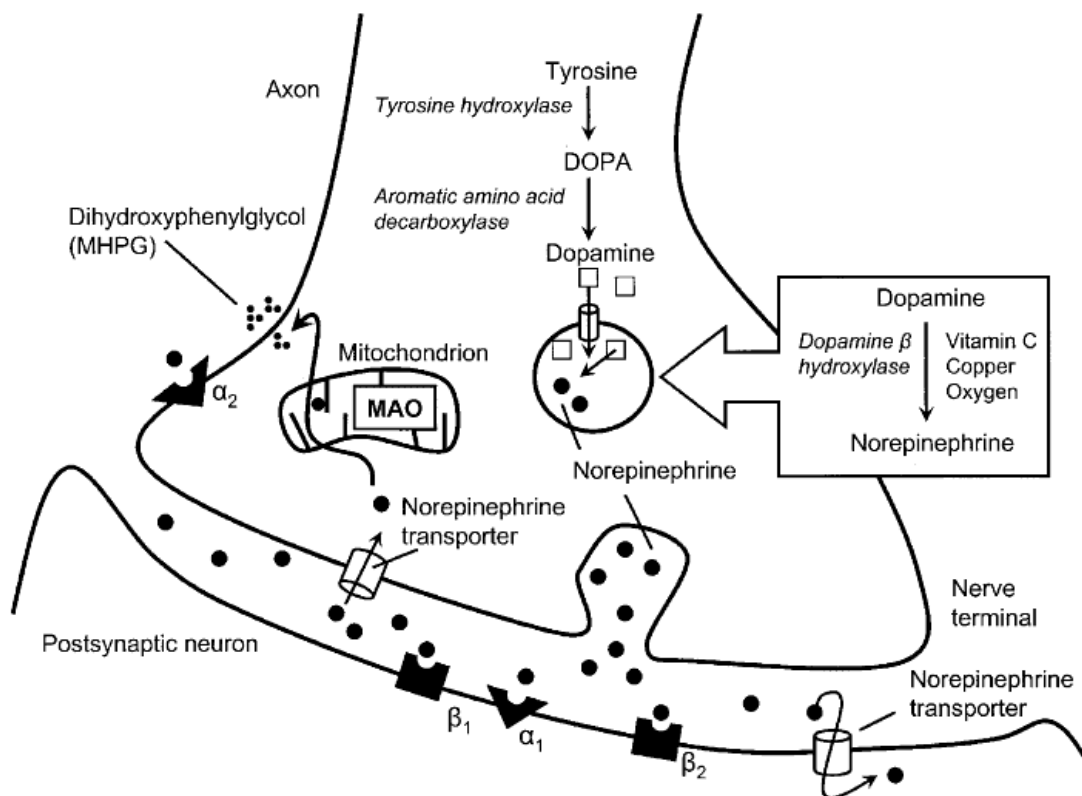


Figure 6. Représentation schématique d'une synapse noradrénergique montrant la synthèse, la libération, la recapture et la dégradation de la noradrénaline. D'après Strawn and Geraciotti 2008

I.1.4.4.2.2.3) Les récepteurs

Les récepteurs adrénergiques sont des récepteurs métabotropiques à sept domaines transmembranaires, donc liés aux protéines G (Bylund *et al*, 1994; Kobilka, 1992), qui ont comme ligands naturels la noradrénaline et l'adrénaline. Ces récepteurs sont classés en trois groupes : α_1 , α_2 et β . Ces groupes sont eux-mêmes divisés en sous-groupes. Les récepteurs α_1 forment trois sous-groupes : α_{1a} , α_{1b} et α_{1d} , les α_2 forment quatre sous-groupes : α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} et α_{2D} et les β , trois sous-groupes : β_1 , β_2 et β_3 .

Les récepteurs α_1 sont localisés en post-synaptique et exprimés dans toutes les projections noradrénergiques (Day *et al*, 1997). L'activation des α_1 induit l'activation de la protéine Gq/11 qui, par une transduction du signal, conduit à une dépolarisation du neurone et donc à son activation. Les récepteurs β_1 sont pré-synaptiques, alors que les récepteurs β_2 sont post-synaptiques. Dans tous les cas, les récepteurs β sont liés aux protéines Gs et conduisent à une activation du neurone post-synaptique.

Les récepteurs α_2 sont localisés en pré et en post-synaptique. Les α_{2A} sont fortement exprimés dans le locus coeruleus et jouent le rôle d'auto-récepteurs (Cottingham and Wang, 2012; Knaus *et al*, 2007), c'est-à-dire que la libération de noradrénaline somatodendritique va activer ces récepteurs qui vont inhiber les neurones du LC. Ainsi, l'activation des protéines Gi/o a comme conséquence d'induire une hyperpolarisation du neurone et donc d'inhiber son activité.

I.4.4.3) Rôle de la noradrénaline dans la réponse au stress

Les neurones noradrénergiques peuvent être excités par de nombreux stimuli sensoriels, externes ou internes. Leur réponse dépend de la saillance et de la pertinence du stimulus, permettant à l'individu de réorienter son attention vers ce stimulus (Berridge and Waterhouse, 2003; Rasmussen *et al*, 1986). Le LC joue donc un rôle important dans l'état de vigilance d'un organisme (Aston-Jones *et al*, 1994) et sa rapide activation permet à l'organisme de répondre efficacement à une situation dangereuse. Ainsi, les neurones noradrénergiques sont fortement activés par de nombreux types de stimuli physiques ou psychologiques induisant des réponses de stress tels que la contention, le bruit, les chocs électriques, l'hypoglycémie ou le froid (Abercrombie and Jacobs, 1987; Morilak *et al*, 2005; Redmond, 1987). Ces stress augmentent donc le taux de noradrénaline dans les régions cibles du LC impliquées dans la perception, l'évaluation et la réponse au stimulus menaçant telles que le cortex, l'hippocampe, l'hypothalamus et l'amygdale (Bremner *et al*, 1996). Il existe donc un lien entre activité du

LC et stress. Par exemple, une stimulation électrique du LC induit chez le singe des comportements caractéristiques, observés en situation de peur ou de menace (Redmond *et al*, 1976). De même chez le singe éveillé, les signes comportementaux d'une menace sont associés à une augmentation de l'activité du LC, supérieure à celle induite par des stimuli inoffensifs (Grant and Redmond, 1984). De plus, l'expression du gène précoce *c-fos* et l'expression de la tyrosine hydroxylase sont augmentées dans le LC après l'exposition à un stress (Chang *et al*, 2000; Pirnik *et al*, 2004). Inversement, une lésion bilatérale du LC diminue chez le singe les comportements de peur liés aux situations de menace (Redmond, 1987). Enfin, la diminution d'une réponse de stress due à un bruit blanc est associée à une diminution de l'activité du LC (Abercrombie and Jacobs, 1987).

Le LC joue aussi un rôle dans la réponse anxieuse. En effet, l'injection de yohimbine, un antagoniste des autorécepteurs α_2 -adrénergique (qui provoque donc une libération de noradrénaline) induit un comportement de type anxieux chez l'animal, similaire à celui induit par un stress aigu (Khoshbouei *et al*, 2002). Réciproquement, les agents pharmacologiques qui diminuent l'activité du LC, comme la clonidine ou les benzodiazepines, diminuent aussi les comportements anxieux (Aghajanian, 1978; Hoehn-Saric *et al*, 1981; Redmond, 1977; Tanaka *et al*, 1990).

Une augmentation de l'activité du LC est observée lors de l'acquisition d'une peur conditionnée, en interaction avec l'amygdale et l'hippocampe (Rodrigues *et al*, 2009). Cette augmentation est nécessaire à la consolidation du souvenir, c'est-à-dire au maintien à long-terme de la trace mnésique (Kobayashi and Yasoshima, 2001). En effet, l'administration de noradrénaline ou d'un agoniste bêta-adrénergique après un paradigme d'apprentissage augmente les performances de rétention, alors qu'un antagoniste bêta-adrénergique bloque cet effet (Liang *et al*, 1990; McGaugh *et al*, 1996). De la même manière chez l'homme, le propranolol, un antagoniste bêta-adrénergique, atténue la consolidation de la mémoire déclarative (Cahill *et al*, 1994; McGaugh, 2000) et atténue également la rétention lorsqu'il est appliqué après la réactivation du souvenir, pendant la reconsolidation (Debiec and Ledoux, 2004; Przybylski *et al*, 1999). Une augmentation de l'activité du LC a aussi été observée lors de l'extinction d'une peur conditionnée, en interaction avec le cortex infralimbique (Mueller *et al*, 2008). Ainsi, le système noradrénergique est impliqué dans la consolidation, la reconsolidation et dans l'extinction d'une peur conditionnée.

L'activité électrique des neurones noradrénergiques reste soutenue après un stimulus aigu stressant, pouvant persister pendant plusieurs heures, alors que cette activité est de l'ordre du centième de seconde pour un stimulus inoffensif. Cette activité des neurones noradrénergiques est corrélée temporellement avec les indicateurs de la réponse de stress physiologique périphérique (Jacobs *et al*, 1991). En effet, le LC est impliqué dans la régulation de l'axe corticotrope. La libération de noradrénaline, suite à un stress, active l'axe corticotrope en agissant directement sur le PVN de l'hypothalamus (Alonso *et al*, 1986; Feldman *et al*, 1986, 1988), mais aussi en agissant indirectement via le BNST ou encore l'amygdale (Cecchi *et al*, 2002; Ma and Morilak, 2005). De plus, l'injection de noradrénaline dans le PVN augmente, par l'intermédiaire des récepteurs α_1 , l'expression de CRF et POMC dans le PVN et la libération d'ACTH dans l'hypophyse (Itoi *et al*, 1994, 1999; Ma and Morilak, 2005). Inversement, l'inhibition du LC lors de l'administration d'un choc électrique réduit l'expression de c-fos dans le PVN (Passerin *et al*, 2000) et la lésion du LC par la neurotoxine 6-OHDA diminue le taux plasmatique d'ACTH et la libération de corticostérone induit par un stress de contention aigu (Ziegler *et al*, 1999).

La réponse physiologique liée à un stress est un phénomène normal et nécessaire à l'adaptation d'un organisme face un stimulus menaçant tel que la vue d'un prédateur, un indice dans l'environnement qui prédit la survenue d'une menace, un véhicule qui roule à toute allure dans notre direction ou une agression. Il permet de mobiliser des ressources énergétiques permettant de faire face à ce stimulus. Cependant, lorsque le stress est répété, chronique ou excessif, le coût pour rétablir l'homéostasie devient élevé jusqu'à l'usure de l'individu appelé « charge allostatique » (McEwen, 2003). Cette charge induit des modifications physiologiques à long-terme responsables de nombreuses pathologies telles que la dépression ou l'état de stress post-traumatique. Cependant, tous les individus ne sont pas égaux face à un même stress. La réponse d'un individu à un événement dépend de son histoire, particulièrement durant le début de la vie que ce soit en prénatal ou en post-natal mais aussi de ses prédispositions génétiques. Ces facteurs déterminent si un individu sera susceptible ou résilient face à un stress important (De Kloet *et al*. 2005; Lupien *et al*. 2009).

I.2) L'état de stress post-traumatique

I.2.1) Historique

Depuis l'antiquité, des descriptions cliniques de l'état de stress post-traumatique ont été relatées, mais c'est seulement au XIX^{ème} siècle que cette pathologie va susciter un intérêt croissant. Les études scientifiques commenceront par s'intéresser aux réactions des victimes d'accidents de chemin de fer. Herman Oppenheim (1889), un neurologue allemand, fut le premier à utiliser le terme « die traumatische neurose » (« névrose traumatique ») pour décrire les états des patients suite à ces accidents ferroviaires. Il proposera que les symptômes traumatiques soient dus à des modifications moléculaires au niveau du système nerveux central.

L'intérêt pour cette pathologie connaîtra un développement important au cours du XX^{ème} siècle, suite aux différentes guerres, notamment les deux guerres mondiales et la guerre du Viêt-Nam. L'ESPT connaîtra de nombreuses appellations telles que « névrose de guerre », « cœurs irritables », « cœurs de soldats », « traumatisme dû au bombardement », « épuisement au combat », « syndrome du vieux sergent », ou encore « shell shock » (« choc des tranchées » ou « obusite » en France) proposé en 1915 par le psychiatre anglais Charles Samuel Myers qui remarqua que ce trouble se manifeste également chez des soldats qui n'ont jamais été exposés directement aux tirs.

A la suite de la guerre du Viêt-Nam, les chercheurs, eux-mêmes anciens soldats ou survivants des camps, s'intéresseront aux troubles présents chez les femmes et les enfants, négligés jusque-là. En 1974, Ann Burgess et Linda Holstrom feront le lien entre le « syndrome traumatique du viol » et celui provoqué par le combat.

En 1952, le trouble est répertorié dans la première version du DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) sous le nom de « gross stress reaction ». Cependant, en 1968, il disparaît totalement dans le DSM-II au cours d'une période de l'histoire relativement pacifique. En 1980, les conséquences psychologiques de la guerre du Viêt-Nam accroissant l'intérêt pour ce trouble, le DSM-III le réintroduit dans sa nomenclature sous le nom de « Post-Traumatic Stress Disorder » (PTSD) ou « Etat de stress post-traumatique » (ESPT) en français qui regroupe différents troubles tels que « le syndrome traumatique du viol », le « syndrome des femmes battues » et le « syndrome des vétérans du Viêt-Nam ». En 1994, dans le DSM-IV, apparaît l'état de stress aigu, un syndrome qui répond au critère de l'ESPT mais qui dure un mois au maximum. De plus, le DSM-IV mettra plus en avant la dimension dissociative, caractérisant un état mental complexe où l'individu se sent détaché de la réalité ou de lui-même lors de l'événement traumatisant. En mai 2013, la classification du trouble et des

symptômes sont modifiés dans le DSM-5 (voir ci-dessous) et un nouveau sous-type de l'ESPT, présent chez les jeunes enfants fait son apparition.

I.2.2) Définition et symptômes

L'état de stress post-traumatique est défini comme un trouble qui « constitue une réponse différée ou prolongée à une situation ou à un événement stressant (de courte ou de longue durée), exceptionnellement menaçant ou catastrophique et qui provoque des symptômes évidents de détresse chez la plupart des individus » (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes – CIM 10, de l'organisation mondiale de la santé). C'est une pathologie psychiatrique dont la cause est clairement identifiée, l'événement traumatisant faisant d'ailleurs partie des critères diagnostiques de l'ESPT (Critère A : Stresseur) décrit dans le DSM-5 comme suit : la personne a été exposée à : la mort ou à une menace de mort, à des blessures ou à une menace de blessures graves, ou à une agression ou à une menace de d'agression sexuelle et répondant au moins à un des critères suivants : 1) exposition directe, 2) témoin direct, 3) indirectement en l'apprenant d'un parent ou d'un ami proche qui a été exposé au traumatisme (si l'événement implique une mort ou une menace de mort, il doit être violent ou accidentel) ou 4) à une exposition indirecte mais extrême ou répétée, habituellement dans l'exercice de ses fonctions professionnelles comme les premiers intervenants d'une catastrophe, ceux qui recueillent des corps déchiquetés ou des professionnels exposés de manière répétée à des détails de la maltraitance sur enfants. Mais il n'est pas considéré comme traumatisant une exposition indirecte et non-professionnelle comme celle résultant des médias, de films ou d'images.

Le DSM-5 propose de distinguer 4 catégories de symptômes:

- **Les symptômes d'intrusion** (Critère B) : un événement traumatique est revécu de manière persistante selon au moins une des formes suivantes : 1) des souvenirs du traumatisme récurrents, involontaires et intrusifs, 2) de cauchemars, 3) de réactions dissociatives, comme des reviviscences (ou appelés aussi flashbacks) (la personne revit dans le présent le traumatisme avec des réactions physiologiques et psychologiques similaires à celles présentes pendant le traumatisme), qui peuvent être brefs et aller jusqu'à la perte de conscience, 4) une détresse intense ou prolongée après l'exposition à des rappels du traumatisme, 5) une réactivité physiologique marquée après l'exposition à un stimulus lié au trauma.
- **L'évitement** (Critère C) : l'individu fait un effort persistant pour éviter tous stimuli liés au trauma, induit soit par des pensées ou des sensations liées au trauma, soit par un

rappel externe du trauma tel que des personnes, des lieux, des conversations, des activités, des objets ou certaines situations.

- **Des altérations de la cognition et de l'humeur** (Critère D) : ces altérations ont commencé ou ont été aggravées après le trauma. Deux critères sont exigés pour répondre à ce symptôme parmi les suivants : 1) incapacité à se rappeler d'une des caractéristiques clé de l'événement traumatique, 2) des croyances persistantes négatives et des attentes à propos de soi ou du monde (« je suis mauvais », « le monde est complètement dangereux »), 3) une responsabilité déformée et persistante à propos de soi ou des autres sur ce qui a provoqué l'événement traumatisant ou des conséquences qui en ont résulté, 4) des émotions négatives persistantes liées au trauma telles que de la peur, un sentiment d'horreur, la colère, la culpabilité ou la honte, 5) une diminution marquée de l'intérêt pour des activités autrefois pratiquées, 6) un sentiment de détachement, d'éloignement des autres, 7) un émoussement des affects (une incapacité persistante à ressentir des émotions positives par exemple).
- **Des altérations de l'éveil et de la réactivité** (Critère E) : Ces altérations ont commencé ou ont été aggravées après le trauma. Deux critères sont exigés pour répondre à ce symptôme parmi les suivants : 1) un comportement irritable ou agressif, 2) un comportement autodestructeur ou téméraire, 3) une hyper-vigilance, 4) une réponse de sursaut exagérée, 5) des problèmes de concentration, 6) des troubles du sommeil.

Les symptômes doivent persister pendant plus d'un mois (Critère F), induire une détresse liée aux symptômes et une altération significative fonctionnelle (professionnelle, sociale ; Critère G) et ne pas être dus à la prise de substance ou un autre trouble (Critère H). Un individu peut souffrir en plus de symptômes dissociatifs tels que la dépersonnalisation (l'impression d'être un observateur extérieur et d'être détaché de lui-même) ou la déréalisation (une impression d'irréalité). Enfin, les symptômes peuvent apparaître de manière différée ou immédiatement après le traumatisme.

Une caractéristique majeure de l'ESPT que nous laisse entrevoir les symptômes décrits dans le DSM-5 est la fonction jouée par les stimuli de l'environnement évoquant le traumatisme. En plus de la détresse et la réactivité physiologique, les reviviscences peuvent aussi être déclenchés par l'exposition aux indices évoquant l'événement traumatique. L'olfaction est l'une des modalités sensorielles les plus fréquemment décrites comme pourvoyeuse d'indices

de rappel, liés au souvenir traumatisant et capables de déclencher des reviviscences. Par exemple, l'odeur de diesel pour des vétérans peut précipiter la survenue de souvenirs intrusifs associés à la guerre alors qu'une odeur de cuir peut rappeler l'auteur d'un viol (Hinton *et al*, 2004; Vermetten and Bremner, 2003; Vermetten *et al*, 2007). Cette prédominance des indices olfactifs dans le rappel d'un traumatisme n'est pas étonnante. Dans des situations de la vie courante, ces indices semblent entraîner l'évocation de souvenirs de la mémoire autobiographique plus facilement que des indices d'autres modalités sensorielles. Il a été montré que leur efficacité se maintient à long-terme (Chu and Downes, 2002) et qu'ils induisent de fortes émotions (Herz and Schooler, 2002). Néanmoins, les autres modalités, notamment visuelle et auditive, peuvent aussi déclencher des reviviscences (Liberzon *et al*, 1999c). Le critère C (l'évitement) correspond à un symptôme focalisé exclusivement sur les indices rappelant le traumatisme. Ces évitements ont pour but de fuir toute situation ou pensée qui pourrait conduire à se remémorer le traumatisme, afin de se protéger de la survenue de reviviscences, pénibles pour le sujet. Ce sentiment persistant de menace déclenche chez l'individu un état d'alerte et de vigilance pour éviter les situations conduisant à l'ensemble des symptômes du critère E comme une réponse de sursaut exagérée ou des troubles du sommeil. Il semblerait donc que l'hypersensibilité aux indices liés au traumatisme soit la pierre angulaire de la plupart des symptômes caractéristiques de l'ESPT.

Curieusement, une hypermnésie pour certaines composantes du souvenir cohabite paradoxalement avec une amnésie pour d'autres composante (Critère D1) (Elzinga and Bremner, 2002). L'hypermnésie, déclenchée automatiquement, porte sur des éléments saillants qui reflètent certains aspects de l'épisode traumatique, sans que ceux-ci soient forcément prédictifs de l'épisode. Cette l'hypermnésie correspondrait à un renforcement de mémoire non-déclarative comme l'amorçage et le conditionnement. L'amnésie, quant à elle, porte sur des éléments contextuels du traumatisme comme le lieu ou l'heure et correspondrait à un déficit de mémoire déclarative, c'est-à-dire la capacité à se souvenir consciemment des faits spécifiques du trauma (Bremner *et al*, 1993b; Gil *et al*, 1990). Cette altération mnésique faciliterait même l'hypermnésie puisque les stimuli liés au traumatisme seraient sélectionnés indépendamment du contexte dans lequel ils se sont manifestés. Bien que cette théorie soit intéressante dans la compréhension du phénomène hypermnésie/amnésie, les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour définir clairement ce profil.

Certains auteurs proposent de distinguer deux types de traumatisme (Terr, 1991) : le trauma de type I caractérisé par un stress aigu, c'est-à-dire un seul événement délimité dans le temps et surprenant, comme un attentat, et le trauma de type II caractérisée par un stress chronique

où l'individu est fréquemment victime d'un traumatisme sur une longue période de temps comme les violences conjugales. Ces deux situations peuvent causer un ESPT, mais les auteurs proposent que le profil psychologique et comportemental diffère entre les deux types de trauma (Medina *et al*, 2001). Bien que cette séparation semble intéressante dans l'étude de l'ESPT, elle n'est que très peu étudiée et n'est pas prise en compte dans le DSM-5.

I.2.3) Epidémiologie

La prévalence de l'ESPT, c'est-à-dire la proportion de personnes souffrant de cette pathologie dans une population, est de 0,6-0,7%, selon l'institut de veille sanitaire en France. Une étude de la « National Comorbidity Survey » révèle que la prévalence au cours de la vie est de 7,8%, les femmes ayant deux fois plus de chances d'avoir un ESPT au cours de la vie que les hommes (10,4% vs. 5% ; Kessler *et al*. 1995).

L'ESPT ne se développe que chez une partie de la population exposée. Si au cours de leur vie, 60,7% des hommes et 51,2% des femmes ont subi au moins un événement traumatisant, seuls 8,1% des hommes et 20% des femmes exposés à un traumatisme vont développer cette pathologie. Les traumatismes les plus courants sont : le fait d'être témoins de la mort ou d'une blessure grave d'une autre personne (pour 35,6% des hommes et 14,5% des femmes), les catastrophes naturelles (pour 18,9% des hommes et 15,2% des femmes) et les accidents (pour 25% des hommes et 13,8% des femmes). De plus, les hommes sont plus souvent victimes de violences physiques ou d'accidents alors que les femmes sont plus souvent victimes de traumatismes d'ordre personnel tels que le viol et les violences physiques subies pendant l'enfance. Cependant, la probabilité d'apparition du trouble varie en fonction du type de trauma. Par exemple, subir un viol induit un ESPT chez 65% des hommes et 45,9% des femmes. L'exposition au combat induit un ESPT chez 38,8% des individus, subir des violences physiques induit un ESPT chez 48,5% des individus. Ainsi, si les hommes ont une plus grande probabilité de subir un traumatisme au cours de leur vie que les femmes, les femmes ont une plus grande probabilité de développer un ESPT après un traumatisme (Kessler *et al*, 1995). La comorbidité avec une autre pathologie psychiatrique est importante puisqu'elle est présente chez 79 à 88,3% des personnes souffrant d'ESPT. On trouve notamment 48,3% des individus qui ont une comorbidité avec une dépression, 35,3% avec un abus/dépendance à l'alcool et 29,2% avec un abus/dépendance aux autres drogues. De plus, il existe une corrélation positive entre la sévérité des symptômes de l'ESPT et le niveau de dépendance aux drogues (Papastavrou *et al*, 2011). Ces troubles comorbides peuvent apparaître à la suite du traumatisme mais ils peuvent être présents avant et faciliter la

survenue de l'ESPT (Perkonigg *et al*, 2000). Ces comorbidités peuvent être en partie dues au fait que certains symptômes de l'ESPT sont communs avec ceux d'autres pathologies. Par exemple les symptômes comme la perte d'intérêt pour des activités, l'émoussement des affects, les problèmes de concentration et les troubles du sommeil sont également des symptômes de la dépression. L'ESPT est une maladie chronique dont la durée moyenne est de soixante-quatre mois (soit 5,3 années) mais pour plus d'un tiers des malades la pathologie persiste pendant plus de 10 ans. Pour donner une idée de l'ampleur des symptômes, on peut citer une étude récente faite sur des femmes ayant subi des abus sexuels durant l'enfance qui a montré à l'âge adulte l'occurrence d'une moyenne de 24,4 reviviscences par semaine (Priebe *et al*, 2013). Enfin, une des caractéristiques du traumatisme, omise dans le DSM-5 et encore peu étudiée, est la susceptibilité aux rechutes qui sont fréquentes, même après un recouvrement des symptômes par une thérapie, puisqu'elles sont estimées à 40% dans l'année qui suit le recouvrement (Tarrier *et al*, 1999).

I.2.4) Facteurs de risque et de résilience

Facteurs de risque

Beaucoup d'études se sont intéressées aux facteurs de risque qui conduisent les sujets à être résilient ou non. Il existe de multiples facteurs qui augmentent la probabilité de développer un ESPT. De nombreux travaux ont montré des modifications physiologiques et psychologiques à la suite d'un traumatisme, sans pouvoir toutefois déterminer si les différences, présentes chez des individus avec un ESPT, sont la cause ou la conséquence du trouble.

Parmi les facteurs de risque mis en évidence, certains sont intrinsèques à la personne. Comme les études épidémiologiques le montrent, outre le fait d'être de sexe féminin qui multiplie par deux le risque de développer la pathologie (Breslau, 2002; Kessler *et al*, 1995), les traits de personnalité joue aussi un rôle important. Ainsi chez l'homme, le névrosisme (ou neuroticisme), c'est-à-dire la disposition à ressentir des affects négatifs et à percevoir la réalité comme menaçante, est un trait de prédisposition à l'ESPT (Bramsen *et al*, 2000; McFarlane, 1988; Morgan *et al*, 1995; Parslow *et al*, 2006; Weiss *et al*, 1995). Ce trait est également un facteur de risque à éprouver une dissociation lors du traumatisme (Holeva and Tarrier, 2001) et la dissociation est lui-même un facteur de risque à l'ESPT. L'introversion (Fauerbach *et al*, 2000; McFarlane, 1988), le négativisme (Bramsen *et al*, 2000), la tendance à éviter le danger (Gil and Caspi, 2006), une faible compétence sociale et une faible estime de soi (Bryant and Guthrie, 2007; Lengua *et al*, 2005), la tendance à être anxieux (McNally *et al*, 2011; Weems *et al*, 2007), coléreux (Meffert *et al*, 2008), paranoïaque (Schnurr *et al*, 1993),

hostile (van Zuiden *et al*, 2011b) ou avoir un comportement antisocial (Koenen *et al*, 2007) constituent autant de prédispositions à l'ESPT. De même, des antécédents de troubles psychiatriques (Breslau, 2002; Constans *et al*, 2012; Sandweiss *et al*, 2011) tels que des troubles de l'anxiété (Breslau *et al*, 2006), la dépression, les troubles de conduite, la dépendance (Koenen *et al*, 2008; Lengua *et al*, 2005; Parslow *et al*, 2006), la psychose et des tendances obsessionnelles compulsives (Silverman *et al*, 1999), ainsi qu'une mauvaise santé physique (LeardMann *et al*, 2009) facilitent la survenue d'un ESPT. De faibles capacités cognitives prédisent aussi la survenue du trouble (Kremen *et al*, 2007; Macklin *et al*, 1998; Parslow and Jorm, 2007). C'est le cas notamment de faibles aptitudes verbales à l'âge de 5 ans (Betts *et al*, 2012), une perturbation de la mémoire autobiographique (Bryant *et al*, 2007), un déficit de l'extinction d'une peur conditionnée (Lommen *et al*, 2013) et un faible quotient intellectuel (QI : Koenen *et al*. 2007). L'absence de certaines stratégies d'adaptation (ou coping) qui permettent à un individu de faire face à une situation et de résoudre un problème, constitue également des facteurs de risque. En effet, les stratégies centrées sur l'émotion telles que l'évitement et une forte rumination (Gil, 2005; Lengua *et al*, 2006; Nolen-Hoeksema and Morrow, 1991) et de manière plus générale avoir de faibles capacités d'adaptation (Soet *et al*, 2003) rendent l'individu plus vulnérable à une situation traumatisante. Des facteurs physiologiques présents avant le trauma tels qu'une conductance de la peau importante en réponse à un stress (Guthrie and Bryant, 2005; Pole *et al*, 2009), une fréquence cardiaque élevée (Orr *et al*, 2012), un nombre important et une plus grande sensibilité des récepteurs GR dans les leucocytes (van Zuiden *et al*, 2011a, 2012), favorisent la survenue du trouble. Il a aussi été montré que la réaction de sursaut avant le traumatisme prédit la sévérité des symptômes post-trauma (Pole *et al*, 2009). Une étude sur les jumeaux a montré que la diminution du volume de l'hippocampe qui accompagne l'ESPT était aussi observée chez le jumeau de ces patients n'ayant pas subi de traumatisme, suggérant fortement que cette diminution du volume est plutôt un facteur de risque qu'une conséquence de l'ESPT (Gilbertson *et al*, 2002).

L'environnement familial peut fragiliser un individu et augmenter son risque de développer le trouble à la suite d'un traumatisme à l'âge adulte. En effet, des antécédents familiaux de troubles mentaux, tels que l'alcoolisme (Davidson *et al*, 1989; Foy *et al*, 1987), l'adversité et la violence parentale (Boney-McCoy and Finkelhor, 1996; Copeland *et al*, 2007; Davidson *et al*, 1991), la pauvreté pendant l'enfance (Koenen *et al*, 2007) et un faible soutien social (Soet *et al*, 2003) augmentent le risque. De même avoir des parents souffrant d'ESPT multiplie par trois le risque de développer ce trouble (Yehuda and Bierer, 2008). Un comportement parental

négatif vis-à-vis de l'enfant ou la séparation des parents augmentent également le risque de subir un traumatisme et de souffrir d'ESPT (Breslau *et al*, 1991; Davidson *et al*, 1991; McCranie *et al*, 1992). Un traumatisme subi pendant l'enfance est un facteur de risque important (Bremner *et al*, 1993a; van Zuiden *et al*, 2011b). En effet, le risque de développer un ESPT augmente de façon exponentielle avec le nombre de traumatismes vécus (Paris, 2000). Or, environ 30% de la population a subi au moins deux traumatismes au cours de sa vie (Kessler *et al*, 1995). Ces précédents traumatismes peuvent sensibiliser les individus à travers des modifications épigénétiques régulant l'axe corticotrope (McGowan, 2013) ou encore l'expression de BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) dans l'hippocampe (Roth *et al*, 2011), une protéine impliquée dans la plasticité qui sous-tend la peur conditionnée (Choi *et al*, 2010).

Les facteurs cités précédemment font référence à une situation précédant le traumatisme, mais le type de traumatisme subi constitue également un facteur de risque (Kessler *et al*, 1995). Comme nous l'avons vu précédemment, une personne ayant subi un viol ou ayant été exposée au combat a 6 à 9 fois plus de risque de développer un ESPT qu'une personne ayant subi une catastrophe naturelle ou un accident. Plus particulièrement, les événements dont l'intention est de nuire tels que la torture ou les agressions sexuelles sont associés à un taux plus élevé d'ESPT que des événements inopinés comme une catastrophe naturelle ou un accident (Kessler *et al*, 1995; Mcfarlane and Yehuda, 1996). L'évaluation subjective du traumatisme, c'est-à-dire la menace perçue et les sentiments de peur et de panique ressentis au moment du traumatisme, joue un rôle important dans la survenue du trouble (Udwin *et al*, 2000). La survenue de blessures ou de traumatismes crâniens (Koren *et al*, 2005; van Reekum *et al*, 2000), une fréquence cardiaque élevée, un faible taux de cortisol ou un fort taux d'adrénaline périphérique au moment de l'événement, sont des facteurs qui augmentent le risque de développer le trouble (Resnick *et al*, 1995; Shalev *et al*, 1998; Yehuda *et al*, 1998). Éprouver une dissociation pendant le traumatisme semble être le facteur le plus prédictif du développement de l'ESPT (Birmes *et al*, 2003; Hodgins *et al*, 2001; Marmar *et al*, 1994; Shalev *et al*, 1996). Les événements qui suivent le traumatisme tels que le manque de soutien social (Ozer and Weinstein, 2004), le manque d'intervention précoce et d'accès à des services (Yehuda *et al*, 1998) sont également des facteurs de risques.

Des études sur des jumeaux indiquent que des facteurs génétiques influencent non seulement le risque d'être exposé à des événements traumatiques (Lyons *et al*, 1993), mais aussi celui de développer un ESPT (Stein *et al*, 2002). Ainsi, 30 à 35% de la variance des symptômes pourrait être attribués à des facteurs génétiques (Stein *et al*, 2002; True *et al*, 1993; Xian *et al*,

2000). Le but des études génétiques est de trouver un lien entre la présence du trouble et le polymorphisme des gènes sélectionnés. Les études qui ont recherché une association entre ESPT et des gènes candidats se sont intéressées aux différents systèmes de neurotransmission, notamment les systèmes dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques. Trois études ont montré un lien entre le polymorphisme des récepteurs dopaminergiques D2 (DRD2) et l'ESPT (Comings *et al*, 1991, 1996; Voisey *et al*, 2009) alors qu'une autre étude ne montre pas de lien (Gelernter *et al*, 1999). Une étude rapporte une association significative entre le polymorphisme du gène du transporteur de la dopamine (DAT1 ou SLC6A3) et la présence chronique du trouble (Segman *et al*, 2002). Le polymorphisme de la séquence régulatrice du gène du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR), qui régule l'expression de ce gène, montre que l'allèle « short », plus particulièrement chez les individus homozygotes pour cet allèle, est associé à l'ESPT en interaction avec un faible support social, un environnement à risque (crime, chômage) et le nombre de traumatismes (Kilpatrick *et al*, 2007; Koenen *et al*, 2009; Kolassa *et al*, 2010a; Lee *et al*, 2005). Cet allèle « short » est aussi associé à une forte réactivité de l'amygdale (Hariri *et al*, 2002) et à un score élevé de névrosisme (Lesch *et al*, 1996). De plus, le polymorphisme du gène codant pour le récepteur 5-HT2A semble être associé au risque de développer un ESPT (Lee *et al*, 2007). Concernant le système noradrénergique, il n'a pas été indiqué d'association entre le polymorphisme du gène de la dopamine β -hydroxylase (gène codant pour l'enzyme qui catalyse la transformation de la dopamine en noradrénaline) et l'ESPT (Mustapić *et al*, 2007). De même, il n'existe pas de lien entre le polymorphisme du gène exprimant le neuropeptide Y, un neuropeptide inhibant la libération de noradrénaline, et l'ESPT (Lappalainen *et al*, 2002). Une association positive a néanmoins été rapportée avec le polymorphisme du gène de la catechol-O-méthyltransferase (gène codant pour une enzyme qui dégrade la noradrénaline et la dopamine) et l'ESPT (Kolassa *et al*, 2010b). Il ne semble pas exister d'étude testant le lien entre ESPT et le polymorphisme des gènes codant pour les récepteurs noradrénergiques ou son système de recapture. Une étude testant l'association de l'ESPT avec le polymorphisme du gène codant pour les récepteurs aux glucocorticoïdes n'a pas montré de lien significatif (Bachmann *et al*, 2005), néanmoins, un lien entre ESPT et le polymorphisme du gène codant pour une protéine chaperonne de ces récepteurs, appelée FKBP5, a été révélé, en interaction avec des abus physiques ou sexuels dans l'enfance (Binder *et al*, 2008; Xie *et al*, 2010). D'autres gènes tels que ceux codant pour le récepteur GABA α 2 et la protéine RGS2 (Regulator of G-protein signaling 2) montrent une association entre l'ESPT et le polymorphisme de ces gènes en interaction avec un environnement stressant et un faible support social pour RGS2 (Amstadter

et al, 2009). Enfin, deux études n'ont pas révélé de lien significatif entre le trouble et le polymorphisme du gène codant pour BDNF (Lee *et al*, 2006; Zhang *et al*, 2006) bien que chez l'homme et chez l'animal son polymorphisme soit lié à un déficit de la peur conditionnée (Soliman *et al*, 2010). Les études de jumeaux indiquent que les influences génétiques associées au risque de développer un ESPT sont communes à d'autres pathologies psychiatriques fréquemment comorbides avec l'ESPT, telles que l'addiction (Xian *et al*, 2000), la dépression (Fu *et al*, 2007) et les troubles anxieux (Chantarujikapong *et al*, 2001). Par exemple, le polymorphisme du gène DRD2 a montré une association avec la dépendance aux drogues (Noble, 2000) et la comorbidité ESPT/dépendance à l'alcool (Young *et al*, 2002). De même, la présence de l'allèle « short » du promoteur du gène 5-HTTLPR est un facteur de risque à la dépression en interaction avec le nombre d'événements stressants éprouvés au cours de la vie (Caspi *et al*, 2003).

Bien que l'étude des facteurs de risque soit primordiale dans la compréhension de l'apparition de l'ESPT, il est important de souligner qu'il existe également des facteurs de risque à la rechute, c'est-à-dire la réapparition des symptômes après un recouvrement. Il a été souligné qu'une mauvaise santé, la retraite, la solitude, la consommation d'alcool et de drogues, un événement stressant, mais non traumatisant, ou encore un nouvel événement traumatique sont autant de facteurs qui facilitent les rechutes (Berthier *et al*, 1998; Clancy *et al*, 2006; Macleod, 1994; Russo *et al*, 2001). De plus, il est intéressant de souligner, que la présence d'un stimulus évoquant le traumatisme peut précipiter l'individu vers la rechute (Amen, 1985; Christenson *et al*, 1981).

Facteurs de résilience

En miroir de ces facteurs de risques, des facteurs de protection ont été mis en évidence. Comme nous l'avons déjà mentionné, toutes les personnes qui ont vécu un traumatisme ne développent pas d'ESPT. La résilience peut être rapprochée de la notion de résistance en physique, c'est-à-dire la capacité d'un objet à supporter une tension sans se modifier ou la capacité d'un objet à retrouver sa forme initiale après des modifications induites par des forces externes (Agaibi and Wilson, 2005). Les personnes résilientes sont des personnes qui présentent un fonctionnement psychologique sain malgré leur exposition à un traumatisme (Masten *et al*, 2008). La résilience peut être définie comme un processus normal lors duquel la personne arrive à maintenir un équilibre psychologique stable malgré l'exposition à un événement de perte ou de menace vital (Bonanno, 2004). La proportion d'individus résilients après une expérience traumatique est généralement très supérieure à celle des individus

développant un ESPT, mais ce pourcentage peut varier en fonction du traumatisme. On peut considérer le fait que les individus qui ne disposent pas des facteurs de risque cités plus haut sont résilientes, mais certaines études se sont intéressées au problème sous un autre angle en recherchant les facteurs de protection. Les personnes résilientes, sont généralement de sexe masculin, ont une haute estime d'elles-mêmes, voient le stress comme un défi (effet renforçant du stress), reconnaissent les limites du contrôle, ont des objectifs, demandent le soutien des autres, sont proches d'autres personnes, ont de l'auto-efficacité (confiance dans ses capacités à atteindre un objectif), ont eu du succès, ont le sens de l'humour, sont patientes, ont une bonne régulation des émotions, sont tolérantes envers les affects négatifs, s'adaptent aux changements, sont optimistes, ont une foi religieuse, une stratégie d'adaptation (coping) centrée sur le problème plutôt que sur l'émotion, et elles ont un QI élevé (Agaibi and Wilson, 2005; Breslau *et al*, 2006; Connor and Davidson, 2003; Folkman and Moskowitz, 2000). L'environnement familial joue aussi un rôle important dans la mise en place du processus de résilience. Avoir des parents bienveillants, qui ont répondu et soutenu l'enfant et lui ont apporté de l'attention, dans un cadre stable et sans discorde, sont des facteurs de protection (Cloitre *et al*, 2005; Garmezy and Masten, 1991). La préparation aux situations stressantes augmentent le sentiment de contrôle et diminue le risque de développer un ESPT (Chemtob *et al*, 1990). D'autres facteurs, comme n'avoir enduré que peu de stress au cours de la vie, conserver un emploi à plein-temps, protègent l'individu de la pathologie (Bonanno *et al*, 2007). Des facteurs génétiques peuvent également avoir une incidence sur le processus de résilience; certains génotypes du gène FKBP5 ainsi qu'un fort niveau de méthylation au niveau du gène qui code pour le 5-HTT diminuent le risque de développer le trouble même chez les individus ayant subi plusieurs traumatismes (Gillespie *et al*, 2009; Koenen *et al*, 2011).

Synthèse

En conclusion, à travers de nombreux facteurs intrinsèques, ou liés à son environnement (la famille par exemple) et à leur interaction potentielle (par exemple l'allèle « short » du gène 5-HTTLPR est lié au névrosisme, lui-même lié à la dissociation péri-traumatique, tous deux considérés comme des facteurs de risque de l'ESPT), un individu peut augmenter son risque de développer un ESPT. Ainsi, lorsque l'individu fera face à un événement traumatisant, ces facteurs détermineront l'apparition ou non de symptômes spécifiques de l'état de stress post-traumatique. Cependant, la majorité des individus ne développeront pas la pathologie. Il est possible que la pathologie apparaisse lorsque l'individu a accumulé une certaine charge de

stress au cours de sa vie jusqu'à l'affaiblissement de ses capacités à faire face au stress. Les individus résilients seraient ainsi ceux dont les capacités à supporter un événement traumatisant sont intactes parce qu'ils n'ont subi que très peu de stress au cours de leur vie. Les études présentées sur les facteurs de risques de l'ESPT posent néanmoins une limite puisque les populations étudiées sont celles qui sont exposées plusieurs fois ou de façon prolongée aux traumatismes (pompiers, policiers, militaires). On peut se demander, d'une part si les facteurs qui influencent le développement du trouble suite à des expositions répétées sont comparables à ceux de personnes n'ayant subi un seul traumatisme, et d'autre part si les facteurs relevés sont plus à relier à la personnalité de ces populations qui choisissent des métiers à risque (impulsivité, recherche de sensation).

I.2.5) Neurobiologie de l'ESPT

L'exposition à un traumatisme induit des modifications neurobiologiques qui seraient responsables des symptômes caractéristiques de l'ESPT. Cependant, il existe peu d'études longitudinales qui suivent des individus avant le traumatisme afin de définir clairement les éléments présents avant le stress et favorisant la survenue du trouble, des modifications causées par le trouble. Ainsi, on ne sait pas si ce que l'on constate après le traumatisme est dû au stress ou cet état était présent avant. L'ESPT entraîne des modifications qui touchent de nombreuses cibles, comme l'axe corticotrope, les neurotransmetteurs et les régions cérébrales qui régulent la réponse à la peur et au stress (Heim and Nemeroff, 2009).

I.2.5.1) Modifications cérébrales

Chez l'animal le stress et la libération de glucocorticoïde qui en résulte, provoquent une atrophie de l'hippocampe (McEwen and Magarinos, 1997). L'hippocampe a donc été la principale structure d'intérêt dans l'étude des modifications structurales du cerveau chez les patients avec un ESPT et l'imagerie cérébrale a révélé une diminution assez systématique du volume de l'hippocampe, corrélée à la sévérité des symptômes de l'ESPT (Bremner *et al*, 1995, 1997b; Gilbertson *et al*, 2002; Stein *et al*, 1997). En spectroscopie par résonance magnétique, on constate une diminution d'un marqueur de l'intégrité neuronale, dans l'hippocampe (le niveau de N-acetyl aspartate ; Rauch *et al*. 2006). Cependant, pour certains, cette diminution serait due à des stress prolongés ou répétés, préexistants au traumatisme, qui endommagent l'hippocampe (Sapolsky, 2000) et favorisent la survenue du trouble (Gilbertson *et al*, 2002; Pitman *et al*, 2006). Néanmoins, un effet direct du traumatisme sur l'hippocampe ne peut être totalement exclu puisque le volume de cette structure est inférieure chez les

contrôles exposés par rapport au contrôles non-exposés (Karl *et al*, 2006; Smith, 2005). Ainsi, comme les études sur les jumeaux le révèlent, les individus avec un ESPT ont un hippocampe atrophié avant le traumatisme (Gilbertson *et al*, 2002), pouvant être causé par des stress subis au cours de la vie qui favoriseraient la survenue du trouble après un événement traumatisant, et exacerberaient cette atrophie. L'atrophie de l'hippocampe, causée par une accumulation de glucocorticoïdes, pourrait en partie définir si l'individu développe ou non la pathologie après un traumatisme, cette atrophie causerait un défaut d'intégration contextuelle favorisant l'ESPT. Ainsi que l'a montré une étude, chez un groupe hétérogène de patients, cette atrophie, ainsi que le déficit de mémoire déclarative, semble pouvoir être reversés par un traitement (pendant un an) aux inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine (ISRS) (Bremner and Vermetten, 2004).

Au niveau structural, on remarque chez les patients avec un ESPT une diminution du volume du cortex cingulaire antérieur en corrélation avec la sévérité des symptômes (Woodward *et al*, 2006; Yamasue *et al*, 2003) ainsi qu'une forme différente de la structure (Corbo *et al*, 2005). De même, comme pour l'hippocampe, on observe une diminution de N-acétyl aspartate dans le cortex cingulaire antérieur (De Bellis *et al*, 2000). Une étude sur les jumeaux montre que cette modification, contrairement à celle l'hippocampe, serait une conséquence du traumatisme et non un facteur préexistant (Kasai *et al*, 2008). Cependant, l'imagerie cérébrale n'a pas montré de modification par l'ESPT du volume de la matière grise et blanche globale du cerveau et pas d'altération de l'amygdale (Fennema-Notestine *et al*, 2002; Gurvits *et al*, 1996; Lindauer *et al*, 2004; Wignall *et al*, 2004).

Les modifications fonctionnelles provoquées par l'ESPT ont aussi été recherchées. Chez des patients avec ESPT, l'activité basale est plus élevée dans certaines structures cérébrales, comme le cervelet, le gyrus temporal supérieur, le gyrus précentral et le gyrus fusiforme (Bonne *et al*, 2003b). On constate une hyperréactivité de l'amygdale en réponse à un rappel de souvenirs traumatiques (Shin *et al*, 2004) ou en réponse à des visages exprimant la peur ou la colère présentés de façon subliminale (Bryant *et al*, 2008; Rauch *et al*, 2000; Whalen *et al*, 1998) ainsi que lors de l'acquisition d'une peur conditionnée (Bremner *et al*, 2005). Le gène 5-HTT, associé à la réactivité de l'amygdale, représente un facteur de risque à l'ESPT (Hariri *et al*, 2002; Kilpatrick *et al*, 2007). Cependant, cette hyperréactivité de l'amygdale pourrait être présente avant le traumatisme et faciliter la survenue du trouble. A l'opposé, l'activité du cortex préfrontal médian est diminuée en cas d'évocation du traumatisme (Shin *et al*, 2004), ou de la présentation de sons et d'images liés au trauma (Bremner *et al*, 1999), de visages apeurés (Shin *et al*, 2005), ainsi que pendant l'acquisition d'une peur conditionnée (Bremner *et*

al, 2005), mais pas à un stimulus neutre (Shin *et al*, 2004). L'activité du cortex préfrontal médian est négativement corrélée à l'activité de l'amygdale ce qui a suggéré que l'ESPT réduisait l'inhibition que le cortex préfrontal médian exerce sur l'amygdale (Shin *et al*, 2005).

I.2.5.2) Les neurotransmetteurs

Les différentes observations comportementales et physiologiques observées chez l'homme comme l'hyper vigilance, l'augmentation du rythme cardiaque et de la conductance cutanée, les troubles du sommeil, les fortes comorbidités avec la dépression et l'addiction ainsi qu'une sur-consolidation d'une mémoire liée à la peur, laissent supposer l'implication de différents neuromodulateurs dans la symptomatologie de l'ESPT.

I.2.5.2.1) La noradrénaline

En raison du rôle du système noradrénergique dans l'éveil, la réponse du système sympathique et de l'encodage des souvenirs à caractère émotionnels, la noradrénaline a été un élément central de nombreuses études portant sur la physiopathologie de l'ESPT. Ces études ont fait la preuve d'une augmentation de l'activité du système noradrénergique en réponse à un stresser, que ce soit chez les personnes souffrant d'ESPT ou chez l'animal ayant subi un stress chronique (Jedema and Grace, 2003; Southwick *et al*, 1999). Il est proposé que la modification de la réactivité du système noradrénergique soit liée à des symptômes du PTSD tels que l'hyper-vigilance et les reviviscences (Southwick *et al*, 1997).

Une caractéristique fondamentale des patients avec un ESPT est une hyperactivité soutenue du système nerveux végétatif sympathique se manifestant par une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression sanguine et de la conductance cutanée. Le taux d'excrétion des catécholamines a été recherché chez des anciens combattants et des femmes victimes de violences atteints d'ESPT. Cependant, les résultats concernant le niveau basal de noradrénaline périphérique (urinaire ou plasmatique) sont contradictoires révélant soit une augmentation (Lemieux and Coe, 1995; Yehuda, 1998; Yehuda *et al*, 1992), soit pas de différence (Glover and Poland, 2002; Southwick *et al*, 1995) ou soit encore une diminution (Murburg *et al*, 1995). Bien que l'activité noradrénergique périphérique soit réactive au stimulus stressant (Liberzon *et al*, 1999a), elle ne peut refléter l'activité noradrénergique centrale (Geraciotti *et al*, 1994; Peskind *et al*, 1986) puisqu'elles proviennent de sources différentes (Goldstein *et al*, 1987). Au niveau central, le taux de noradrénaline du liquide céphalo-rachidien est plus important chez des vétérans avec ESPT et ce taux est corrélé à la

sévérité des symptômes de l'ESPT, alors que cette relation n'existe pas avec le taux plasmatique de noradrénaline (Geraciotti *et al*, 2001)

Il a été montré que le nombre de récepteurs α_2 dans les plaquettes sanguines est diminué chez des enfants et des adultes ESPT, ce qui pourrait être dû, d'une part à un fort taux de noradrénaline plasmatique et, d'autre part à une sensibilité plus importante des récepteurs α_2 qui provoquerait une diminution du nombre de récepteurs (Perry, 1994; Perry *et al*, 1987).

I.2.5.2.2) La sérotonine

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est une monoamine dérivée du tryptophane. Les noyaux qui synthétisent et libèrent la sérotonine sont principalement le raphé dorsal et le raphé médian situés au niveau du pont et du tronc cérébral. Ils projettent sur l'amygdale, l'hippocampe, l'hypothalamus, le noyau accumbens, l'aire tegmentale ventrale, le cortex, les noyaux du lit de la strie terminale (Imai *et al*, 1986), et projettent aussi sur le LC pour l'inhiber (Ressler and Nemeroff, 2000; Segal, 1979).

La sérotonine est impliquée dans de nombreuses fonctions touchées par l'ESPT: elle joue un rôle dans le sommeil (Dugovic, 2001), l'agressivité (Popova, 2008), l'impulsivité (Brunner and Hen, 1997), les fonctions neuroendocrines (Jørgensen, 2007), l'activité cardiovasculaire en réponse à un stress (Williams *et al*, 2001), les états émotionnels (Lucki, 1998), le stress (Chaouloff, 2000), la dépression, l'anxiété et le comportement suicidaire (Baldwin and Rudge, 1995; Mann, 1999). Chez les patients avec un ESPT, la recapture de sérotonine dans les plaquettes sanguines est diminuée et les sites de liaison du récepteur 5-HT₂ cortical sont augmentés (Vermetten and Bremner, 2002).

I.2.5.2.3) La dopamine

La dopamine est une catécholamine qui dérive de la tyrosine et dont les noyaux se situent dans le mésencéphale au niveau de l'aire tegmentale ventrale (A10) et la substance noire compacte (A8 et A9). La dopamine libérée au niveau de l'amygdale est impliquée dans l'acquisition et la consolidation d'une peur conditionnée (Pezze and Feldon, 2004). La transmission dopaminergique au niveau du noyau accumbens joue un rôle dans la réponse à un stimulus qui prédit un stress alors que la transmission dopaminergique au niveau du cortex préfrontal médian atténue la récupération d'un souvenir stressant et stimule l'extinction d'une peur conditionnée (Deutch and Young, 1995; Finlay and Zigmond, 1997). De plus, le système dopaminergique interagit avec les glucocorticoïdes (Marinelli and Piazza, 2002). Son rôle a été largement étudié dans les processus addictifs (Koob, 1992).

Une excrétion élevée de dopamine urinaire a été montrée chez des patients avec un ESPT et ce taux est corrélé à la sévérité des symptômes (Yehuda *et al*, 1992; Young and Breslau, 2004a). D'autres données indiquent que chez des patients avec une comorbidité ESPT/dépression, le niveau d'acide homovanillique, un métabolite de la dopamine trouvé dans le liquide céphalorachidien, est plus important que chez des patients avec une dépression sans ESPT ou des contrôles sains (Sher *et al*, 2005) suggérant que la transmission dopaminergique est augmentée chez les patients avec un ESPT. Par ailleurs, des données révèlent chez des patients avec un ESPT, des déficits dans les circuits impliqués dans la récompense et le renforcement, suggérant une altération de l'aire tegmentale ventrale (Elman *et al*, 2009; Hopper *et al*, 2008). De plus, une augmentation de la transmission dopaminergique pourrait contribuer au fort pourcentage de comorbidité entre ESPT et abus de substance (Najavits *et al*, 1997). Enfin, le polymorphisme du gène codant pour le transporteur de la dopamine (DAT) est lié à la présence du trouble après un traumatisme (voir précédemment). Toutes ces données suggèrent que le système dopaminergique est renforcé chez les patients souffrant d'ESPT bien que des études complémentaires soient nécessaires pour l'affirmer.

I.2.5.2.4) Le GABA et le glutamate

Le Gamma-aminobutyric acid (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le système nerveux central. Chez l'animal, le stress diminue sa liaison aux récepteurs GABA (Biggio *et al*, 1981). La diminution du taux de GABA et de ses récepteurs peuvent avoir comme conséquence de désinhiber le PVN et d'activer la libération de CRH (Herman and Cullinan, 1997), pouvant rendre compte de l'hyper-activation de l'axe corticotrope et de la désinhibition du LC (Ennis and Aston-Jones, 1989). Chez les patients avec un ESPT des études d'imagerie qui montrent une diminution de la liaison du site benzodiazépine des récepteurs GABA dans le cortex, l'hippocampe et le thalamus (Bremner *et al*, 2000; Geuze *et al*, 2008). Vaiva et son équipe proposent qu'un faible taux de GABA plasmatique constitue un facteur de risque au développement d'un ESPT et de son maintien (Vaiva *et al*, 2003, 2006). Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur synthétisé au niveau du système nerveux central. Son récepteur N-methyl D-aspartate (NMDA) est impliqué dans l'apprentissage et la mémoire, la plasticité synaptique et la peur conditionnée (Riedel *et al*, 2003). Le stress et les glucocorticoïdes induisent une augmentation de la libération de glutamate qui induirait une excitotoxicité comme une rétraction des arborisations dendritiques au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal (Musazzi *et al*, 2011). Ainsi, une

augmentation de l'activité glutamatergique pourrait expliquer en partie les symptômes de l'ESPT et certaines modifications neurobiologiques. Néanmoins, l'implication réelle du GABA et du glutamate dans l'ESPT reste largement méconnue.

I.2.5.2.5) Le neuropeptide Y

Le neuropeptide Y (NPY) est un neuropeptide de 36 acides aminés synthétisé dans le LC, le noyau arqué de l'hypothalamus et le septum latéral dorso-caudal. Ces régions ainsi que le noyau accumbens, l'amygdale et la substance grise périaqueducule reçoivent des projections des neurones NPY provenant d'autres structures de synthèse. Le NPY est impliqué dans la régulation de nombreuses fonctions physiologiques telles que la prise alimentaire (Beck, 2000), le rythme circadien ou encore le système cardiovasculaire (Dumont *et al*, 1992). Le NPY agit dans le système nerveux central comme un anxiolytique (Kask *et al*, 2002). Après un stress, les projections NPY diminuent l'activité du LC. La libération de NPY dans le LC, l'amygdale, le septum et la substance grise périaqueducule, permettant de contrecarrer les effets anxiogénique du stress (Kask *et al*, 2002). Chez les patients avec un ESPT, ainsi qu'après l'administration de yohimbine (qui stimule la libération de noradrénaline), on observe une diminution du taux de NPY plasmatique basal. La diminution de NPY semble donc contribuer à l'hyper-noradrénergique et aux symptômes associés (Rasmusson *et al*, 2000). Inversement, les vétérans sans ESPT ont un taux plus élevé de NPY qui pourrait donc être considéré comme un facteur de risque ou de résilience (selon le taux) à l'ESPT (Yehuda *et al*, 2006).

I.2.5.2.6) Implication des neurotransmetteurs dans les reviviscences

Les reviviscences ou flashbacks sont des épisodes pendant lesquels le souvenir de l'événement revient de façon involontaire et envahissante. Ces épisodes peuvent aller d'une intrusion visuelle (ou autre modalité sensorielle) brève, à propos de l'événement traumatisant sans perdre le sens de la réalité, à une expérience dissociative durant laquelle l'individu revit le traumatisme et la détresse émotionnelle qui l'accompagne, comme s'il se déroulait à nouveau.

Tous les différents neurotransmetteurs décrits précédemment semblent être impliqués directement ou indirectement dans le déclenchement des reviviscences. Le système noradrénergique semble central dans l'apparition de ce phénomène. En effet, la stimulation du système noradrénergique par de la yohimbine induit des attaques de panique, ainsi que l'apparition de symptômes (reviviscences, réponses de sursaut, évitements) qui se manifestent

chez des vétérans avec ESPT mais pas chez ceux qui n'ont pas développé la pathologie (Morgan *et al*, 1995; Southwick *et al*, 1993). Après yohimbine, les pensées intrusives ont été décrites comme étant très claires et vives, comme si les événements se déroulaient dans l'instant même. Il a été proposé que la provocation des reviviscences par la yohimbine, soit due à un rappel induit par l'état du sujet (State-dependant recall). Ainsi, lorsqu'un sujet est replacé dans un état physiologique et psychologique proche de celui présent pendant le traumatisme (induit ici une hyper-noradrénergie, jouant le rôle d'indice de rappel interne), cet état va provoquer le rappel du souvenir associé (Southwick *et al*, 1999). Les reviviscences peuvent également être induites par la rencontre de stimuli associés au traumatisme par un processus relativement similaire. L'exposition à ces stimuli déclenche une libération de noradrénaline provoquant le rappel du traumatisme. Par exemple, il a été montré qu'en réponse à un stimulus sonore lié au traumatisme, les vétérans avec ESPT augmentent leur taux de noradrénaline et leur rythme cardiaque, alors qu'aucune variation n'est constatée chez les vétérans non-ESPT (Blanchard *et al*, 1991). D'autres études ont confirmé que l'excrétion de noradrénaline est corrélée aux reviviscences que ce soit chez des vétérans (Yehuda *et al*, 1992) ou chez des femmes abusées pendant l'enfance (Lemieux and Coe, 1995).

Ces reviviscences pourraient traduire une hypermnésie induite par l'importante libération de noradrénaline qui prend place au cours du traumatisme. De nombreuses recherches montrant des relations étroites entre force d'un souvenir et taux de noradrénaline, ont conduit leurs auteurs à proposer que la libération de noradrénaline, induite par un stress, renforce la formation d'une mémoire aversive via l'activation de l'amygdale et diminue son extinction (Liang *et al*, 1990; McGaugh, 2004; Soeter and Kindt, 2012). La stimulation de la libération de noradrénaline facilite également la récupération d'un souvenir (Sara and Devauges, 1989) alors que son inhibition par le propranolol (un antagoniste des récepteurs bêta adrénergique) la bloque (Gisquet-Verrier, 2009). Ainsi, ces reviviscences successives pourraient entraîner l'apparition d'un cercle vicieux qui augmentant le taux de noradrénaline de façon récurrente, renforcerait la force de la trace mnésique du traumatisme par une boucle de rétrocontrôle positive (Southwick *et al*, 1999). Ces effets pourraient être renforcés par la diminution de la transmission GABAergique, qui entrainerait une désinhibition du LC (Ennis and Aston-Jones, 1989).

Le système sérotoninergique jouerait aussi un rôle dans la survenue de reviviscences. Ainsi on a noté que l'administration de mCPP (meta-Chlorophenylpiperazine), une drogue ayant une affinité pour de nombreux récepteurs sérotoninergiques ainsi que pour le transporteur de la

sérotonine, induit des reviviscences et une augmentation des symptômes du PTSD, tout comme la yohimbine (Southwick *et al*, 1997). Dans une moindre mesure, le système dopaminergique pourrait être impliqué puisque les antipsychotiques qui agissent au moins partiellement en bloquant les récepteurs dopaminergiques, semblent réduire le nombre de reviviscences (Albucher and Liberzon, 2002). Enfin, une hyper-glutamatergie pourrait jouer un rôle dans le phénomène de dissociation puisqu'une administration de kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA, qui augmente transitoirement le taux de glutamate, provoque une dissociation chez l'homme (Chambers *et al*, 1999; Krystal *et al*, 1994). Certains auteurs ont proposé que l'augmentation de glutamate consolide fortement le souvenir traumatique, source de reviviscences, et pourrait être responsable de la diminution de volume de l'hippocampe et du cortex préfrontal (Ravindran and Stein, 2009).

Ainsi, l'ensemble de ces neurotransmetteurs est impliqué dans la survenue des reviviscences, un symptôme central dans l'ESPT avec un rôle manifeste du système noradrénergique, voire de la sérotonine, dans l'apparition de ce symptôme.

I.2.5.3) L'axe corticotrope

Cet axe, impliqué dans la réponse au stress, a été l'objet de recherches intenses chez les patients présentant un ESPT. Il a généralement été montré, chez les vétérans, des survivants de l'holocauste, des réfugiés ou encore des personnes victimes de violence, que le taux de cortisol basal urinaire, salivaire ou plasmatique est plus faible que celui de personnes contrôles (Kellner *et al*, 1997; Mason *et al*, 1986; Yehuda *et al*, 1990). De plus, il semble que ce taux est inversement corrélé avec la durée d'exposition au combat chez des vétérans (Boscarino, 1996). La dexaméthasone est un glucocorticoïde de synthèse qui se lie aux GR au niveau de l'hypophyse pour activer le rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope, son administration provoque ainsi une diminution de cortisol. Cette diminution par la dexaméthasone est augmentée chez les patients ESPT, suggérant qu'ils présentent un renforcement du rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope (Duval *et al*, 2004; Goenjian *et al*, 1996; Newport *et al*, 2004) qui a été mis en évidence sur 18 des 24 études considérées par Yehuda (2009). Selon cet auteur, l'augmentation du rétrocontrôle reflète un plus grand nombre de récepteurs GR (Yehuda *et al*, 1991, 1993) ainsi qu'une plus grande sensibilité de ces récepteurs (Yehuda, 2005; Yehuda *et al*, 2004). Plusieurs études indiquent que les réponses physiologiques (comme le rythme cardiaque, la pression sanguine et la conductance

cutanée) et hormonales (comme le niveau de cortisol), sont exagérées en cas d'exposition à des indices liés au trauma (Bremner *et al*, 2003; Elzinga *et al*, 2003; Liberzon *et al*, 1999a).

Au niveau du liquide céphalo-rachidien, les taux basaux de CRH sont augmentés (Baker *et al*, 1999; Bremner *et al*, 1997a; Sautter *et al*, 2003). Si les taux d'ACTH basal plasmatique sont normaux (Liberzon *et al*, 1999a), ils sont fortement diminués par l'administration de dexaméthasone (Duval *et al*, 2004; Yehuda *et al*, 1993) et fortement augmentés par un stress (Heim *et al*, 2000; Liberzon *et al*, 1999a), montrant que cette hormone est hyper-réglée chez les patients ESPT. Par ailleurs, une étude révèle que l'administration d'ACTH provoque une plus grande élévation de cortisol plasmatique chez des patients ESPT que chez des sujets contrôles (Rasmusson *et al*, 2001). En ce qui concerne l'administration de CRH, les études sont contradictoires, montrant soit une diminution, soit une augmentation ou soit aucune variation d'ACTH, accompagnées ou non d'une augmentation de cortisol (Kellner *et al*, 2003; Rasmusson *et al*, 2001; Smith *et al*, 1989).

L'ensemble de ces données suggèrent qu'en réponse à un stress, l'axe corticotrope est hyperactif et libère fortement de l'ACTH et du cortisol. Dans un deuxième temps, le rétrocontrôle négatif est augmenté et provoque une chute du taux d'ACTH et de cortisol.

Cependant, il est difficile de déterminer si ces caractéristiques sont des conséquences de l'ESPT ou si elles sont à ranger dans les facteurs de risque pré-existant au traumatisme. Cette possibilité est étayée par des données qui ont montré que les descendants des survivants de l'holocauste, atteints par ESPT, montrent par rapport aux descendants de survivants sans ESPT, une prévalence accrue à développer ce trouble ainsi qu'une suppression de cortisol par la dexaméthasone supérieure (Yehuda *et al*, 2007). De plus, les femmes enceintes pendant un traumatisme et qui développent le trouble ont des enfants qui présentent un plus faible niveau de cortisol (Yehuda *et al*, 2005), avec une corrélation négative entre la sévérité des symptômes chez la mère et le taux de cortisol chez l'enfant (Yehuda and Bierer, 2008). Ces données suggèrent que le dysfonctionnement de l'axe corticotrope pourrait se transmettre d'une génération à l'autre et augmenter le risque de développer le trouble. Le faible taux de cortisol assorti à un important rétrocontrôle négatif, peut être un facteur de risque de l'ESPT.

Ce faible taux de cortisol jouerait un rôle important dans le développement du trouble, son maintien et à la réponse aux traitements. En effet, certaines données ont montré que l'injection d'hydrocortisone peu de temps après le traumatisme pourrait prévenir l'ESPT (Schelling *et al*, 2004) et perturber la récupération des souvenirs traumatiques (de Quervain and Margraf, 2008; Schelling, 2002; Schelling *et al*, 2006). Chez l'animal, il a été rapporté que l'injection de

corticostérone après la réactivation de la mémoire facilite l'extinction d'une peur conditionnée seulement si le choc était important (1.5 mA; Abrari et al. 2008). De plus, chez l'homme, on a montré qu'une rémission des symptômes (par psychothérapie) augmentait le niveau de cortisol (Olff *et al*, 2007; Yehuda *et al*, 2009), et que des patients ESPT ayant de faible taux de cortisol répondent mal à une psychothérapie (Yehuda *et al*, 2009).

Il a été proposé que ce faible taux de cortisol pourrait avoir comme conséquence de désinhiber la libération de CRH et donc d'augmenter l'activité du LC et des catécholamines du système sympathique, ce qui entrainerait une facilitation de la consolidation du souvenir traumatique (Fries *et al*, 2005; Sherin and Nemeroff, 2011; Yehuda, 2009).

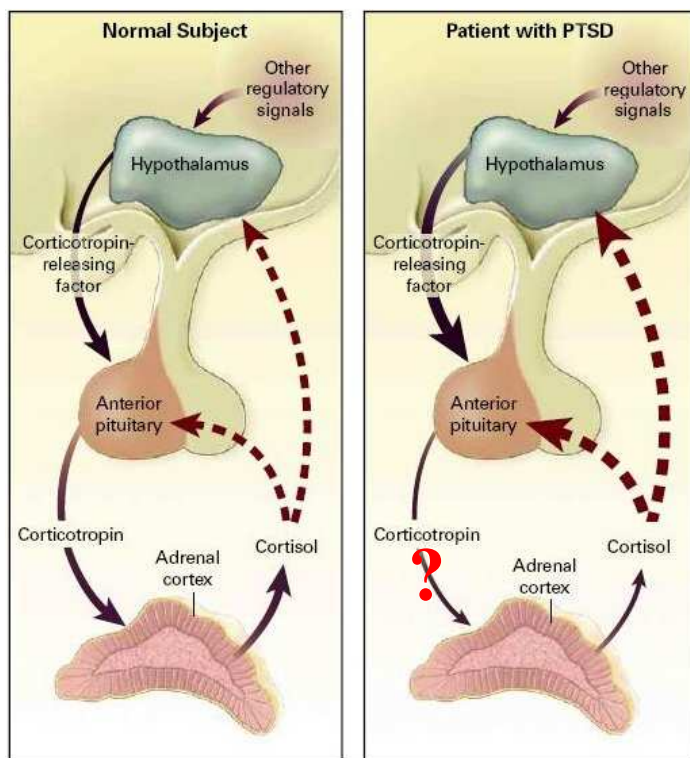


Figure 7. Réponse de l'axe corticotrope à un stress chez un sujet normal et un patient ESPT. Chez les patients ESPT, le taux de CRH est plus élevé que chez les sujets contrôles alors que le taux d'ACTH (Corticotropin sur la figure) en réponse au CRH n'est pas clair. Les études révèlent généralement un plus faible taux de cortisol basal mais qui est fortement augmenté après un stress par rapport à un sujet saint. Le rétrocontrôle négatif est plus important que sur un sujet normal, ce qui inhibe fortement l'axe. Cette forte inhibition serait due à une importante réactivité des récepteurs GR. D'après Yehuda 2002.

Nous avons présenté des données montrant des modifications importantes de l'axe corticotrope par l'ESPT (Figure 7). Cependant, ces modifications ne sont pas toujours présentes et un tableau inverse à celui précédemment décrit peut être obtenu. En effet, bien que le faible taux plasmatique de cortisol soit considéré comme une caractéristique de l'ESPT, d'autres données ont indiqué, un taux normal de cortisol (Bonne *et al*, 2003a; Hawk *et al*, 2000; Lipschitz *et al*, 2003; Otte *et al*, 2005; Young and Breslau, 2004b; Young *et al*, 2004), voire même un taux plus élevé (Carrion *et al*, 2002; Lemieux and Coe, 1995; Lindley *et al*, 2004). De plus, le test à la dexaméthasone montre parfois une inhibition de cortisol qui n'est pas supérieure (Lindley *et al*, 2004; Lipschitz *et al*, 2003) voire même inférieure à celle constaté chez les contrôles (Thaller *et al*, 1999). Des résultats obtenus avec un test à la métyrapone remettent en question l'hypersensibilité du rétrocontrôle négatif. La métyrapone

est un inhibiteur de la 11- β -hydroxylase, l'enzyme qui catalyse l'hydroxylation (rajoute un groupement -OH) du deoxycortisol pour former le cortisol. Ainsi, la métyrapone entraîne une diminution de la synthèse de cortisol. Cependant, l'administration de cortisol après le traitement à métyrapone ne modifie pas les taux d'ACTH (Kanter *et al*, 2001) alors que l'augmentation de cortisol aurait dû augmenter le rétrocontrôle de l'axe corticotrope et donc entraîner une diminution d'ACTH. De même, une autre étude qui a combiné métyrapone et dexaméthasone, a observé une réduction du taux d'ACTH similaire chez les patients ESPT et les contrôles (Kellner *et al*, 2004), alors qu'avec un renforcement du rétrocontrôle négatif, une réduction plus importante des taux d'ACTH était attendu chez les patients ESPT. Ainsi, les données sur les modifications de l'axe corticotrope sont contradictoires et il n'existe pas de consensus sur le dysfonctionnement hormonal chez les patients souffrant de ce trouble. Ces discordances pourraient être dues à de nombreux facteurs qui varient d'une étude à l'autre tels que le type de traumatisme, le sexe des participants, les comorbidités, l'heure d'administration de drogues et l'heure de prélèvement des échantillons. D'autres facteurs comme le temps écoulé depuis le traumatisme qui semble corrélé négativement au taux de cortisol (Rasmusson *et al*, 2001), peuvent également intervenir.

Plus récemment, il a été proposé que l'axe corticotrope n'est ni constamment hypo ou hyperactif, mais qu'il a une tendance à « hyper-réguler » (Stam, 2007). L'axe serait en effet soumis à deux tendances inverses : d'une part une activation due à l'hyperactivité de l'amygdale et du système noradrénergique et d'autre part une inhibition provenant de l'hippocampe et du cortex préfrontal. Cependant, en raison de la diminution du volume de l'hippocampe et du cortex préfrontal l'inhibition serait insuffisante pour contrebalancer l'activation, conduisant à une hyperactivité de l'axe corticotrope. Ceci expliquerait les taux de CRH plus élevés chez les patients ESPT, ainsi que les taux de cortisol important en réponse à un stimulus anxiogène que nous avons signalés. Cette augmentation importante de cortisol ainsi que l'hypermotilité des GR activerait fortement le rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope et entraînerait une diminution accrue du taux de cortisol. Cette cyclicité pourrait expliquer de plus, le rythme particulier du cycle circadien du cortisol, plus dynamique et plus rythmique, observé chez les patients avec un ESPT (Yehuda *et al*, 1996). Cette tendance à hyper-réguler pourrait expliquer la diversité des résultats présentés.

I.2.6) Traitements de l'ESPT

L'ESPT est une pathologie complexe qui modifie profondément et durablement de nombreux systèmes cérébraux. De plus, cette pathologie est cause de détresses accompagnant les symptômes, et conduit à une probabilité élevée d'échec scolaire, de chômage, d'instabilité conjugale responsable de fréquentes tentatives de suicide, expliquant la forte mortalité associée à cette pathologie. Un des enjeux majeurs est donc le développement de traitements efficaces permettant de reverser ces modifications, dans le but de soigner les patients et de prévenir les fréquentes rechutes.

Les antidépresseurs

Les antidépresseurs ont été proposés comme traitement de l'ESPT puisque de nombreux symptômes ressemblent à ceux de la dépression, comme l'émoussement des affects ou des troubles du sommeil. De plus, environ la moitié des patients avec un ESPT développe une dépression comorbide (Kessler *et al*, 1995).

Les antidépresseurs tricycliques, qui augmentent le taux de sérotonine et de noradrénaline, ont montré une efficacité dans le traitement de l'ESPT comme l'amitriptyline et l'imipramine (Davidson *et al*, 1990; Kosten *et al*, 1991), mais pas la desipramine (Reist *et al*, 1989). De même, les inhibiteurs de monoamine oxydase, qui augmentent le taux de monoamines, comme la phénelzine et la brofaromine (Baker *et al*, 1995; Katz *et al*, 1994) se sont également révélés efficaces.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des antidépresseurs qui augmentent le taux de sérotonine au niveau des fentes synaptiques, constituent un traitement partiellement efficace de l'ESPT (Stein *et al*, 2006), seul traitement médicamenteux approuvé par le Food and Drug Administration pour ce trouble. De nombreuses études randomisées en double aveugle suggèrent que les ISRS sont des traitements de première intention pour l'ESPT (Albucher and Liberzon, 2002; Davidson *et al*, 2001; Hageman *et al*, 2001; van der Kolk *et al*, 1994; Marshall *et al*, 2001; Schoenfeld *et al*, 2004), pour quatre raisons:

- 1) ils améliorent les 3 groupes de symptômes de l'ESPT (intrusion, évitement, hypervigilance)
- 2) ils sont efficaces contre les troubles psychiatriques qui sont fréquemment comorbides avec l'ESPT (dépression, troubles de panique, troubles obsessionnels-compulsifs),
- 3) ils peuvent réduire des symptômes cliniques qui compliquent la prise en charge du trouble tels que le suicide, l'impulsivité et les comportements agressifs, et
- 4) ils ont relativement peu d'effets secondaires (Ursano *et al*, 2004).

Un traitement aux ISRS semble reverser les modifications cérébrales causées par l'ESPT. Une prise journalière de paroxétine améliore les symptômes et augmente le volume hippocampique (Vermetten *et al*, 2003), en favorisant la neurogénèse hippocampique, d'après certains auteurs (Duman *et al*, 2001). De la même manière, un traitement au citaloprame améliore les symptômes du trouble, et cette amélioration est corrélée à une activation du cortex préfrontal médian (Seedat *et al*, 2004). Les auteurs proposent que les ISRS parviennent à apporter des effets bénéfiques en rétablissant l'inhibition du cortex préfrontal médian sur l'amygdale. A l'appui de cette hypothèse, une étude a montré que la prise d'escitaloprame atténue l'activation de l'amygdale en réponse à un visage à caractère émotionnel, chez des volontaires sains (Arce *et al*, 2008).

Les études sur l'animal ont montré qu'un traitement aux ISRS diminue l'expression de CRH dans l'hypothalamus et le noyau central de l'amygdale chez des animaux qui ont subi un stress (Nemeroff and Owens, 2004). La libération de sérotonine induit par les ISRS pourrait inhiber la libération de CRH dans le PVN soit directement soit indirectement en inhibant les projections de l'amygdale vers le PVN (Kent *et al*, 1998). Par ailleurs, l'activité des neurones noradrénergiques du LC est inhibée par les projections du raphé dorsal. L'utilisation d'ISRS, qui augmente le taux de sérotonine, peut donc renforcer cette inhibition et affaiblir l'hypernoradrénergie (Szabo and Blier, 2001).

Certaines études suggèrent que l'utilisation prolongée d'ISRS peut prévenir les rechutes. Une prise prolongée de sertraline permet de maintenir la rémission pendant plus de 6 mois (Davidson *et al*, 2001). Des résultats similaires ont été obtenus avec un traitement à la fluoxétine pour une durée de 36 semaines (Martenyi *et al*, 2002). Cependant, ces effets n'ont pas toujours été répliqués (Hertzberg *et al*, 2000; Martenyi *et al*, 2007), probablement due au fait que les populations étudiées soient différentes.

Agents anti-adrénergique

L'implication du système noradrénergique central dans les symptômes de l'ESPT et plus particulièrement dans l'apparition des reviviscences suggèrent que des agents pharmacologiques diminuant son activité pourraient améliorer les symptômes de l'ESPT. En effet, la prazosine, un antagoniste des récepteurs α_1 , la clonidine ou la guanfacine, des agonistes des récepteurs α_2 , et le propranolol, un β -bloquant, améliorent globalement les symptômes de l'ESPT que ce soit chez des civils (enfants et adultes) ou des vétérans (Famularo *et al*, 1988; Harmon and Riggs, 1996; Horrigan, 1996; Kinzie and Leung, 1989; Porter and Bell, 1999; Raskind *et al*, 2003; Taylor *et al*, 2006; Vaiva *et al*, 2003).

Une importante littérature existe sur le propranolol. Les premières études ont été conduites chez l'animal. Des données montrent qu'une augmentation de noradrénaline délivrée après un apprentissage permet un renforcement de cet apprentissage, et il avait été proposé que la noradrénaline agisse en renforçant les processus de consolidation. Le corolaire de ces expériences consistait à montrer qu'une diminution de noradrénaline juste après l'apprentissage perturbait la rétention de cet apprentissage, ce qui a été réalisé chez le rat avec des injections de propranolol systémiques ou délivrées au sein de l'amygdale (Gold and van Buskirk, 1978; McGaugh, 2000). Chez l'homme, il a été montré que l'injection de propranolol chez des volontaires sains juste après la présentation d'images ayant des valences émotionnelles (Cahill *et al*, 1994), bloquait la facilitation de rappel normalement constatée pour les images ayant de fortes valence émotionnelles et diminuait l'activité de l'amygdale en réponse à ces images (van Stegeren *et al*, 2005). Ces études, analysées comme la démonstration que le propranolol pouvait perturber la consolidation d'un apprentissage aversif, ont conduit aux premières tentatives de traitement de l'ESPT par le propranolol (Famularo *et al*, 1988) qui furent suivies par de nombreuses autres (Pitman *et al*, 2002; Vaiva *et al*, 2003). Globalement, les résultats obtenus chez l'homme, furent encourageants et montrèrent que la prise de propranolol immédiatement après un événement traumatisant diminuait le risque de développer plus tard un ESPT. Cependant, la plupart des patients ESPT ne sont détectés que plusieurs mois, voire plusieurs années après le traumatisme, réduisant l'efficacité potentielle de ce traitement. En 1999, Sara et ses collaborateurs montrent que chez le rat, le propranolol délivré après la réactivation d'un souvenir avait le même effet que lorsqu'il était délivré après un apprentissage. D'après ces travaux ainsi que ceux publiés peu après par Nader *et al*. (2000) on a proposé qu'après une réactivation, la trace est replacée dans un état actif, similaire à celui dans lequel elle se trouve juste après un apprentissage, et redevient donc sensible aux mêmes traitements que ceux qui l'affectent après l'apprentissage. Ainsi la réactivation d'un souvenir replacerait la trace dans un état de fragilité nécessitant une phase de reconsolidation pour être de nouveau stabilisée. Cette conception en trouve une possibilité thérapeutique intéressante : perturber cette reconsolidation, pour empêcher le restockage de la trace traumatique. Beaucoup d'études ont été entreprises. Chez l'animal, un ensemble de données montre que l'injection de propranolol après la réactivation d'un souvenir aversif perturbe sa rétention ultérieure (Debiec and Ledoux, 2004; Przybylski *et al*, 1999) suggérant que l'on peut modifier le souvenir d'un événement traumatisant chez les patients avec un ESPT. Néanmoins, ces résultats n'ont pas toujours été répliqués chez l'animal et l'efficacité du traitement a été remise en cause (Muravieva and Alberini, 2010).

Chez l'homme, malgré de nombreuses tentatives, l'administration de propranolol après une réactivation du souvenir traumatisant a conduit à des résultats contradictoires (Brunet *et al*, 2008; Tollenaar *et al*, 2009) et aucun effet sur la symptomatologie de l'ESPT n'a été rapporté jusqu'à présent.

Les anxiolytiques de la classe des benzodiazépines n'ont pas montré d'efficacité sur l'ESPT et ils sont même déconseillés car ils peuvent causer une dépendance après l'arrêt du traitement, ce qui peut exacerber les symptômes de l'ESPT (Albucher and Liberzon, 2002; Schoenfeld *et al*, 2004). Le buspirone, un agoniste 5-HT_{1A}, est un anxiolytique qui a permis de réduire les symptômes de l'ESPT dans une étude (Albucher and Liberzon, 2002), son efficacité reste donc encore à confirmer.

A côté des traitements pharmacologiques qui améliorent l'état des patients, les psychothérapies, les thérapies cognitivo-comportementale et l'EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing), semblent produire de meilleurs effets (Van Etten and Taylor, 1998). Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) sont des psychothérapies qui comportent diverses techniques dont le but est d'atténuer les émotions douloureuses en modifiant les schémas de pensée du sujet et les comportements dysfonctionnels par désapprentissage ou par apprentissage de comportements adaptatifs (NICE 2005). Plusieurs études montrent une efficacité de la TCC pour traiter l'ESPT (Bradley *et al*, 2005; Foa *et al*, 2005; Taylor *et al*, 2003) sur des populations différentes de patients comme des victimes d'abus sexuels (McDonagh *et al*, 2005; Resick *et al*, 2002), des accidentés de la route (Blanchard *et al*, 2003; Ehlers *et al*, 2003), des militaires exposés au combat (Glynn *et al*, 1999) et des victimes du terrorisme (Gillespie *et al*, 2002).

Les TCC incluent également la thérapie d'exposition prolongée qui consiste à confronter, de manière répétée, le sujet aux situations redoutées ou évitées. Le sujet peut être confronté au souvenir traumatique ou à des indices liés au traumatisme (lieux, images, odeurs, bruits etc.). Ces expositions répétées permettent d'habituer le sujet à ne plus réagir intensément à ces situations afin de diminuer l'impact des intrusions et le comportement d'évitement. Cette thérapie, équivalente à une extinction, a montré une efficacité dans l'amélioration des trois groupes de symptômes de l'ESPT chez des femmes victimes de viols ou des vétérans (Forbes *et al*, 2001; Hembree and Foa, 2000; Krakow *et al*, 2001). Cependant, chez certains individus, l'exposition semble pouvoir accentuer les symptômes (Tarrier *et al*, 1999).

L'EMDR est une psychothérapie dont le principe de base a été découvert par hasard en 1987 par Francine Shapiro. Elle s'est aperçue qu'un mouvement des yeux de gauche à droite faisait disparaître ses pensées négatives. Lors d'une séance d'EMDR, le thérapeute invite le patient à raconter l'histoire de son traumatisme et à le visualiser. Pendant que les pensées et les émotions qui y sont associées ressurgissent, le thérapeute effectue avec ses doigts des mouvements alternatifs de gauche à droite et de droite à gauche. Ces épisodes de balayage oculaire durent de trente secondes à deux minutes et sont entrecoupés d'épisodes où le patient raconte son histoire. Ces séries continuent jusqu'à ce que les émotions liées au traumatisme soient atténuées, ce qui ne demande généralement que quelques séances.

Le mécanisme par lequel ces mouvements oculaires améliorent l'état du patient reste inconnu, mais les partisans de cette thérapie suggèrent que le cerveau qui normalement est capable de traiter une information chargée émotionnellement, n'a pas intégré correctement le souvenir traumatisant et le mouvement oculaire permettrait de "débloquer" l'information traumatique et de retraiter l'expérience afin qu'elle soit "digérée". Francine Shapiro stipule que l'EMDR activerait un processus similaire à celui présent pendant le sommeil paradoxal, où l'on observe des mouvements oculaires rapides, cette phase du sommeil étant impliquée dans la régulation des émotions (Gujar *et al*, 2011). Cependant, des études suggèrent que le mouvement des yeux n'est ni nécessaire ni suffisant pour que l'EMDR soit efficace et que des traitements dans lesquels les mouvements des yeux sont remplacés par des sons répétés ou par des claquements de main sont aussi efficaces (Davidson and Parker, 2001; Maxfield and Hyer, 2002). On a également pensé que l'EMDR pouvait induire des ondes alpha de relaxation mettant le sujet dans un état proche de l'hypnose.

Quoi qu'il en soit, de nombreuses données démontrent l'efficacité de l'EMDR dans le traitement de l'ESPT (Ahmad *et al*, 2007; Shepherd *et al*, 2000). Cette technique a été reconnue comme un des traitements de l'ESPT par l'OMS, par la haute autorité de santé (HAS) en 2007 et par l'INSERM (INSERM, 2004). Elle est de plus en plus utilisée par les thérapeutes en France. Cette thérapie a une efficacité comparable à la TCC (Van Etten and Taylor, 1998; Seidler and Wagner, 2006).

Conclusion

Un arsenal thérapeutique existe pour le traitement de l'ESPT, mais de nombreux patients restent résistants à ces traitements. Par exemple, la prise d'ISRS améliore les symptômes chez 60% d'individus mais seulement moins de 30% ne répondent plus aux critères de l'ESPT après traitement (Berger *et al*, 2009). De même, 50% des individus sont résistants à la TCC et à

l'EMDR (Kar, 2011; Taylor *et al*, 2003). Des traitements ont été proposés pour éviter les rechutes mais « le comité sur le traitement de l'ESPT » (2007) a publié un rapport qui conclut qu'il n'existe pas suffisamment de résultats pour supporter l'effet des ISRS sur les rechutes étant donné leurs faibles effets. Il est ainsi nécessaire de bien comprendre les origines de la pathologie pour pouvoir traiter une plus grande proportion de patients.

I.2.7) Modèles animaux

Dans le contexte de l'ESPT, pathologie dont l'origine est clairement établie, mais dont les processus sont encore mal compris, les études sur des modèles animaux semblent particulièrement bien adaptées pour comprendre les modifications neurobiologiques et comportementales causées par un traumatisme, ainsi que le rôle joué par les différences individuelles. En effet les modèles animaux permettent des approches longitudinales dans lesquelles les profils comportementaux peuvent être établis avant et après le traumatisme, permettant de distinguer les facteurs de risques (physiologique ou comportementale), des altérations causées par le traumatisme. De plus, ces modèles permettent de mieux cerner les dynamiques moléculaires et les circuits cérébraux impliqués dans l'ESPT. Enfin, ces modèles permettent de tester de nouvelles approches thérapeutiques et de tester leur efficacité non seulement sur les symptômes, mais aussi sur la résistance aux rechutes.

I.2.7.1) Critères d'un modèle animal

Un modèle animal d'une pathologie humaine doit répondre à quatre critères pour être validé (Anisman and Matheson, 2005) :

- La validité étiologique (Etiological validity) : la pathologie que l'on cherche à modéliser chez l'animal doit être provoquée par un événement ou un stimulus similaire à celui qui cause la pathologie chez l'homme. Pour un modèle animal de l'ESPT, les animaux doivent subir un stress important qui induit des modifications à long-terme.
- La validité phénoménologique (Face validity) : le traitement doit induire des modifications (physiologiques et comportementales) comparables pour tout ou partie à celles identifiées dans la pathologie humaine. Idéalement, les animaux devraient avoir une peur importante en réponse à des indices liés au trauma, éviter ces indices, être hypervigilant et avoir un émoussement affectif, voire un retrait social. Un modèle sur lequel on pourrait induire des reviviscences, symptôme majeur du trouble, serait particulièrement intéressant, bien qu'elles soient difficiles à objectiver. Ces symptômes

devraient apparaître après une période d'incubation et persister au cours du temps. Enfin, seule une partie des animaux exposés devrait développer la pathologie permettant de distinguer des sujets vulnérables et des sujets résilients (Siegmund and Wotjak, 2006; Yehuda and Antelman, 1993).

- Validité de construction (Construct validity) : Ces « symptômes » observés chez l'animal doivent être sous-tendus par les mêmes processus neurochimiques et les mêmes structures cérébrales que chez l'homme. Idéalement pour un animal modèle d'ESPT, le stress doit induire un hypocortisolisme et un rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope augmenté, une hyper-noradrénergic, une forte activité de l'amygdale et une hypoactivité de l'hippocampe et du cortex préfrontal, bien que certaines de ces altérations puissent être présentes avant le stress, prédisant la susceptibilité de l'animal au traumatisme. Il serait également intéressant qu'une partie des animaux seulement développent la pathologie, démontrant ainsi l'existence de différences individuelles.
- Validité de prédiction (Predictive validity) : les « symptômes » présents chez l'animal doivent être améliorés ou atténués par les traitements qui sont efficaces chez l'homme et inversement, ils ne doivent pas être améliorés par des traitements inefficaces chez l'homme. Idéalement, un animal modèle d'ESPT doit répondre aux ISRS, voire aux thérapies d'exposition (Paunovic and Ost, 2001).

I.2.7.2) Modèles animaux de l'ESPT

De très nombreux modèles ont été utilisés comme modèles animaux de l'ESPT. Pour certains, un simple conditionnement de peur est suffisant pour modéliser l'ESPT alors que pour d'autres il faut que la peur soit hors norme. Beaucoup des symptômes de l'ESPT ont été rapportés par des équipes différentes, après l'utilisation de ces divers modèles. Beaucoup plus rares sont les études qui mettent en évidence les principaux symptômes de l'ESPT au sein d'une seule et même étude.

I.2.7.2.1) L'exposition aux chocs électriques

L'exposition aux chocs électriques est utilisée pour induire une peur conditionnée classique (en liant un stimulus neutre comme un son, à un stimulus aversif, comme un choc électrique). Ce protocole, largement utilisé pour comprendre les bases neurobiologiques du conditionnement de peur (Johnson *et al*, 2012; LeDoux, 2000), a aussi souvent été utilisé pour modéliser un souvenir traumatique (Johnson *et al*, 2012).

L'ensemble des données de la littérature laissent penser que ce modèle répond à plusieurs critères d'un modèle animal de l'ESPT. En effet, les chocs électriques induisent une peur importante, qui peut être réactivée par l'exposition à un indice associé aux chocs (Pijlman *et al*, 2002). On peut avoir un évitement d'indice avec une généralisation (Pamplona *et al*, 2011; Philbert *et al*, 2011), une augmentation de l'anxiété (Bruijnzeel *et al*, 2001; Louvart *et al*, 2005), une diminution de l'intérêt pour un nouvel environnement (émoussement : Wakizono *et al*. 2007) et une perturbation du sommeil (Philbert *et al*, 2011). Enfin, les ISRS diminuent l'hyper-vigilance induit par les chocs (Sawamura *et al*, 2004).

Malgré cet ensemble de résultats, de nombreux éléments remettent en question la validité de ce modèle. L'augmentation de la réponse de sursaut (Chalmers *et al*, 1974; Servatius *et al*, 1995) et la diminution de l'interaction social (Louvart *et al*, 2005; Pijlman and van Ree, 2002) n'ont pas toujours été répliquées. De plus, les auteurs ne se sont pratiquement jamais intéressés aux différences individuelles et donc aux facteurs de risques. Les chocs électriques sont souvent administrés plusieurs fois lors d'associations son-choc, renforçant le lien entre le stress et les indices, transformant le son en stimulus conditionnel, ce qui explique la peur importante des animaux en réponse à ces stimuli alors que chez des patients ESPT, les indices qui provoquent des symptômes d'intrusion ne sont pas nécessairement prédictifs de l'événement traumatique. D'ailleurs, l'administration de chocs électriques est également utilisée comme modèle d'étude du fonctionnement normal du stress et de la peur sans jamais définir les limites entre le normal et le pathologique (Johnson and LeDoux, 2004). Il a même été employé comme modèle de la dépression (Maier and Seligman, 1976). Enfin, une critique majeure de ce modèle est que l'ensemble des données a été obtenu avec des protocoles très variables (en termes d'intensité du choc, de nombre et de durée des chocs), ce qui complique la comparaison et la complémentarité des données. Aucun protocole standardisé n'a permis de mettre en évidence un ensemble de résultats renforçant la validité de ce modèle. Le manque de frontière entre la peur et le traumatisme et la grande variabilité des protocoles adoptés rendent difficile la validation de l'application de chocs électriques comme modèle animal de l'ESPT.

I.2.7.2.2) L'exposition au prédateur

Le modèle de l'exposition au prédateur est un modèle où l'animal (par exemple un rat) est exposé à son prédateur naturel (par exemple un chat) ou à son odeur (litière, fourrure ou urine), alors qu'il est placé dans un environnement où il ne peut s'échapper.

De nombreuses modifications comportementales ont été rapportées après l'utilisation de ce modèle animal éthologique, telles qu'une augmentation de la réponse du sursaut, une augmentation de l'anxiété, une augmentation de l'acquisition de la peur non liée au trauma, une activité réduite (émoussement), un style de stratégie d'adaptation passif, une anhédonie, une augmentation de l'agressivité, un évitement d'un indice lié au trauma et une altération de la perception douloureuse (pour revue voir : Neumann et al. 2011). Ce stress peut également induire des modifications de l'axe du stress avec une augmentation des récepteurs GR dans l'hippocampe (Kozlovsky *et al*, 2009), une diminution des symptômes par un antagoniste au récepteur CRH1 (Adamec *et al*, 2010). Le système noradrénergique semble être impliqué puisqu'une injection de propranolol (β -bloquant) prévient les effets anxiogènes de l'exposition au prédateur (Adamec *et al*, 2007). Inversement, une injection de yohimbine amplifie l'effet du stress au niveau endocrinien et comportemental (Zoladz *et al*, 2008). Chez des souris KO pour le gène 5-HTT, la vulnérabilité au stress du prédateur est augmentée (Adamec *et al*, 2008). De plus, un traitement aux ISRS reverse les modifications comportementales induites par l'exposition au prédateur (Kesner *et al*, 2009). Enfin, il semble qu'il existe une variabilité interindividuelle de la réponse des animaux au prédateur, et que seule une partie des animaux exposés développent les symptômes (Cohen and Zohar, 2004; Cohen *et al*, 2012). Ainsi, l'ensemble de ces données laissent penser que ce modèle répond à de nombreux critères du modèle animal à l'ESPT et apparaît donc être un modèle valide de ce trouble.

Cependant, ce modèle possède des inconvénients qui le remettent en question. Sur l'ensemble des données présentées, la nature de l'exposition est très variable, directe ou indirecte par un collier ou un tissu accolé à la fourrure du chat, ce qui, comme le modèle précédent, complique la comparaison et la complémentarité des données. De plus, la quantité d'information est aussi très variable d'une expérimentation à l'autre et le composant qui induit la peur étant inconnu, il est donc inquantifiable (Staples, 2010). Ainsi, la qualité du traumatisme est différente chez les rats d'une même expérience. Par ailleurs, une étude rapporte que sur trois chats, un seul a provoqué des réactions de peur chez les rats exposés (Muñoz-Abellán *et al*, 2010), il semble ainsi que l'exposition à un prédateur n'induit pas forcément de peur chez le rat. Il est donc impossible d'obtenir un modèle standard. L'ensemble des données obtenues avec ce modèle sont difficilement comparables, fragilisant la validité de ce modèle. Enfin, ce modèle n'est pas spécifique de l'ESPT puisqu'il est aussi employé pour d'autres modèles de pathologies anxieuses tels que le trouble de panique, les phobies, l'anxiété généralisée ou encore la dépression (Staples, 2010).

I.2.7.2.3) Le Single Prolonged Stress (SPS)

Le Single Prolonged Stress (SPS) est un modèle animal de l'ESPT pour le rat dont le protocole a été mis au point par Liberzon et al. (1997). Ce modèle comprend l'exposition à 3 stress successifs : d'abord une contention de deux heures, immédiatement suivie d'une nage forcée de vingt minutes. Enfin, après une récupération de quinze minutes, les animaux sont exposés à des vapeurs d'éther jusqu'à la perte de conscience. Après retour à leur état normal, les animaux sont replacés dans les cages d'habitation et ne sont généralement pas manipulés pendant une période d'une semaine.

Ce modèle induit de nombreuses modifications comportementales telles qu'une augmentation de l'anxiété constatée grâce à plusieurs tests comportementaux comme dans le labyrinthe en crois surélevé (Imanaka *et al*, 2006; Serova *et al*, 2013; Wang *et al*, 2008), le test de clair-obscur (Ganon-Elazar and Akirav, 2012) et l'open field (Ganon-Elazar and Akirav, 2012; Serova *et al*, 2013), bien que des données négative aient été rapportées pour ce dernier test (Imanaka *et al*, 2006; Uys *et al*, 2006; Wang *et al*, 2008). Ce modèle induit aussi une augmentation de l'amplitude de sursaut (Khan and Liberzon, 2004; Kohda *et al*, 2007; Serova *et al*, 2013), une augmentation de l'immobilité pendant la nage forcée (Serova *et al*, 2013), une analgésie (Imanaka *et al*, 2006; Takahashi *et al*, 2006), une augmentation de la peur conditionnée au contexte (Harada *et al*, 2008; Iwamoto *et al*, 2007; Kohda *et al*, 2007; Takahashi *et al*, 2006; Wang *et al*, 2008; Yamamoto *et al*, 2008, 2010), un déficit de la mémoire spatiale (Harvey *et al*, 2004; Kohda *et al*, 2007) et altère la reconnaissance d'un objet ainsi que d'un congénère (Eagle *et al*, 2013).

L'axe corticotrope est aussi modifié : bien que les résultats sur le niveau basal de corticostérone soient contradictoires (Harvey *et al*, 2003; Kohda *et al*, 2007; Uys *et al*, 2006), plusieurs études indiquent une augmentation du rétrocontrôle négatif (Kohda *et al*, 2007; Liberzon *et al*, 1997). Ce stress induit une augmentation des GR au niveau de l'hippocampe (Liberzon *et al*, 1999b) et du cortex préfrontal (Knox *et al*, 2012) et l'administration d'un antagoniste de GR prévient la peur conditionnée au contexte ainsi que les modifications de la LTP généralement induites par le SPS dans la région CA1 de l'hippocampe (Kohda *et al*, 2007). Cette augmentation du rétrocontrôle négatif, une caractéristique bien décrite dans la littérature pour l'ESPT, est considérée pour les auteurs du SPS comme un avantage de ce modèle sur les autres qui ne l'ont jamais mis en évidence.

Les transmissions glutamatergique et GABAergique semblent être modifiées. En effet, la densité des récepteurs NMDA est augmentée au niveau de l'hippocampe (Yamamoto *et al*, 2008). Le stress induit une diminution du niveau de glutamate dans le cortex préfrontal

ventro-médian (Knox *et al*, 2010), ainsi qu'une réduction du niveau de GABA dans l'hippocampe (Harvey *et al*, 2004). Les différents neuromodulateurs sont aussi touchés par le SPS : les taux de sérotonine, de noradrénaline et de dopamine hippocampiques sont augmentés (Harvey *et al*, 2006). Chez les animaux qui ont subi le SPS, l'activité électrophysiologique spontanée du LC est diminuée, alors que la réponse évoquée est augmentée ; de même l'expression basale de la tyrosine hydroxylase dans le LC est diminuée, mais elle est augmentée en réponse à un stress (George *et al*, 2013). Enfin, le SPS induit une augmentation de l'apoptose neuronale dans l'hippocampe et dans le cortex préfrontal (Li *et al*, 2010, 2013).

Les traitements aux ISRS tels que la fluoxétine et la paroxétine permettent de reverser l'effet du SPS sur la peur conditionnée au contexte (Takahashi *et al*, 2006), ainsi que sur l'anxiété (Wang *et al*, 2008).

Les études sur ce modèle ont permis d'apporter d'autres éléments. L'isolation néonatale amplifie les effets du SPS sur l'anxiété, l'analgésie et la peur conditionnée au contexte (Imanaka *et al*, 2006) montrant l'importance d'un stress avant le traumatisme dans le devenir du trouble. De plus, bien que ce modèle augmente l'immobilité dans le test de nage forcée, le test de suspension par la queue n'a pas montré d'effet, laissant supposer que les animaux ne sont pas dépressifs (Yamamoto *et al*, 2009).

L'ensemble de ces résultats indique que le SPS reproduit de nombreuses caractéristiques comportementales, cérébrales et moléculaires de l'ESPT. De plus, le SPS suit un protocole très standardisé et facilement reproductible, ce qui permet de confronter les résultats obtenus par des équipes différentes et d'étoffer les connaissances sur ce modèle qui n'est utilisé que pour modéliser l'ESPT. Malgré le nombre d'étude, certains critères de l'ESPT n'ont pas été considérés après SPS, comme l'impact des différences interindividuelles, la sensibilité des animaux aux indices associés au traumatisme, l'existence de populations résilientes et vulnérables. Ces éléments permettraient de renforcer la validité du SPS comme modèle animal de l'ESPT qui se présente comme le modèle le plus spécifique de cette pathologie.

Chapitre II : Addiction et interactions drogue/stress

II.1) L'addiction

II.1.1) Généralités

L'addiction, ou dépendance, est une pathologie qui se caractérise par la prise compulsive de drogue, dont la recherche et la prise se font aux dépens de la vie personnelle, sociale et professionnelle de l'individu qui en consomme. Cette prise de drogue est irrésistible malgré le désir persistant de contrôler l'utilisation de la substance et la conscience des effets négatifs causés par sa consommation. Cette pathologie est aussi caractérisée par des rechutes prenant place à la suite de périodes plus ou moins longues d'abstinence (ou arrêt de la consommation). Les rechutes ont trois causes majeures : une prise minime de produit, un stress ou la rencontre de stimuli liés à la prise de drogue.

L'usage des drogues existe depuis des millénaires. Issues à l'origine de la flore, les drogues ont été consommées pour leurs effets stimulants ou antalgiques, pour diminuer la sensation de fatigue ou encore pour procurer du plaisir (Salomon, 2010). Mais c'est seulement au XIX^{ème} siècle que leur usage devient un problème majeur de santé publique. L'académie nationale de médecine propose la définition suivante du terme drogue : "substance naturelle ou de synthèse dont les effets psychotropes suscitent des sensations apparentées au plaisir, incitant à un usage répétitif qui conduit à instaurer la permanence de cet effet et à prévenir les troubles psychiques (dépendance psychique), voire même physiques (dépendance physique) survenant à l'arrêt de cette consommation qui, de ce fait, s'est muée en besoin". Ainsi, le concept de drogue est aujourd'hui étroitement lié à celui d'addiction.

Les drogues peuvent être divisées en trois grandes familles en fonction de leurs effets:

- Les déprimeurs qui ralentissent l'activité du système nerveux central et provoquent un état de relaxation, voire de sommeil. Cette famille regroupe entre autre l'alcool, les tranquillisants (benzodiazépines), les hypnotiques (barbituriques) et les opiacés (morphine, codéine, héroïne).
- Les stimulants qui, contrairement aux déprimeurs, amplifient l'activité du système nerveux central et augmentent l'état d'éveil et de vigilance ainsi qu'une sensation d'énergie. Cette famille regroupe les amphétamines, la cocaïne, le GHB (acide gammahydroxybutyrique), le MDMA (ou ecstasy ; Tancer and Johanson, 2001) ainsi que le café, le tabac et les antidéprimeurs.

- Les hallucinogènes qui induisent des altérations de la perception, de la pensée et de l'humeur. Cette famille regroupe par exemple le cannabis, le LSD et la kétamine.

II.1.2) Les grandes étapes de la dépendance

La mise en place du processus de dépendance commence nécessairement pour un individu par une première prise de drogue dans un but expérimental. Les effets ressentis au cours de cette première expérience avec la drogue détermineront si le sujet réitère l'expérience ou non. Si les effets sont agréables, le sujet consommera le produit occasionnellement. Certains individus continueront à consommer le produit, sans en devenir dépendant, alors que 15 à 33% des sujets exposés à la drogue perdront le contrôle par une prise abusive de la drogue et tomberont dans l'engrenage de la dépendance (Anthony *et al*, 1994). Une fois la mise en place de cette dépendance, les tentatives d'arrêt de la consommation seront suivies par des rechutes qui contraignent le sujet à le maintenir dans cet état. L'addiction est un vaste domaine de recherche dont les processus sont très complexes et que l'on ne peut résumer ici. Ce chapitre se limitera aux grandes généralités avant de se centrer sur une des bases de nos hypothèses : la sensibilisation à l'amphétamine.

Plusieurs théories ont tenté de comprendre la raison pour laquelle un individu passe d'une prise contrôlée, à la dépendance à une substance. Une de ces théories est fondée sur le renforcement positif (Wise and Bozarth, 1987). Elle considère qu'on a tendance à augmenter la fréquence d'un comportement en réponse à un stimulus si ce dernier est plaisant : si la consommation de la drogue est associée à un plaisir, le sujet augmentera la fréquence de sa consommation. Cette sensation de plaisir serait à l'origine de la motivation du sujet, jusqu'à en devenir sa préoccupation principale. Si cette théorie explique la raison pour laquelle un individu réitère sa première expérience avec la drogue, elle ne permet pas de comprendre la mise en place de la dépendance puisque les effets positifs s'atténuent au fur et à mesure des prises. Une autre théorie (Ahmed and Koob, 2005), quant à elle, repose sur le renforcement négatif. Elle considère qu'on a tendance à augmenter la fréquence d'un comportement afin d'éviter un stimulus désagréable. Ainsi, le sujet persévérerait dans sa consommation de drogue afin d'éviter ou de soulager les symptômes pénibles liés au sevrage. Les théories plus récentes sur l'addiction (Koob and Le Moal, 2008), postulent une transition d'un comportement impulsif (réaction rapide sans planification de l'action en dépit des conséquences néfastes), vers un comportement compulsif (persistance d'un comportement malgré les conséquences néfastes ou d'erreurs de choix ainsi que la persistance des actions

habituelles). Cette transition s'établirait sur la répétition d'un cycle en 3 phases : 1) préoccupation/anticipation où le sujet aurait un désir persistant de prendre le produit, 2) « binge »/intoxication où le sujet consommerait une importante quantité du produit et 3) sevrage/affect négatif où l'arrêt de la consommation provoquerait les symptômes du sevrage. Cette dernière phase réenclencherait la première phase où l'individu est préoccupé à reprendre de la drogue afin de soulager le malaise physique ou psychologique dû au manque de drogue (Koob and Volkow, 2010). Ainsi l'impulsivité est dominante lors des premières consommations de drogues, et avec la répétition du cycle, ce comportement laisserait place à la compulsivité. Parallèlement, le comportement motivé vers un but est d'abord lié à un renforcement positif avant de basculer vers l'évitement d'un renforcement négatif (Koob *et al*, 2004).

II.1.3) Modèles animaux de l'addiction

Aucun modèle animal n'est capable de refléter l'ensemble des processus complexes mis en jeu dans la dépendance aux drogues. Le but des modèles utilisés est de rendre compte d'une phase particulière du processus de dépendance, comme l'initiation à la drogue, l'acquisition de la dépendance, le désir de drogue (craving), le sevrage ou la rechute dans la dépendance. Les modèles permettent également de s'intéresser aux facteurs de prédisposition à la dépendance et à la susceptibilité aux drogues. Plus récemment, des modèles prenant en compte des traits de personnalité impliqués dans la dépendance aux drogues chez l'homme comme l'impulsivité, la recherche de sensation, l'anxiété, ont été élaborés (Belin *et al*, 2008; Cain *et al*, 2005; Chakroun *et al*, 2004).

Tous les modèles animaux ont un point commun : ils impliquent tous des expositions répétées aux drogues. Cependant, ils se différencient par la façon dont la drogue est délivrée : soit par l'expérimentateur, soit par l'animal lui-même par auto-administration.

Jusqu'au début des années 2000, la plupart des études ont utilisé des injections répétées, administrées par l'expérimentateur. Le but de ces études était de rechercher les modifications neuronales et cérébrales induites par la drogue. Peu après, les études ont adopté des procédures d'auto-administration afin de se rapprocher des conditions de l'addiction chez l'homme et se sont centrées sur les processus de restauration du comportement de recherche de drogue (reinstatement), mimant les rechutes de la pathologie. Ce choix est basé sur l'idée que la façon la plus efficace de traiter l'addiction est de prévenir la rechute.

II.1.3.1) La sensibilisation comportementale

La sensibilisation correspond au renforcement d'une réponse à un stimulus, à la suite à d'expositions répétées à ce stimulus. L'injection de drogue, quelle que soit la classe à laquelle elle appartient, provoque chez le rongeur une augmentation de la réponse motrice. La sensibilisation comportementale (appelée aussi tolérance inverse) est un phénomène démontrant une augmentation de la réactivité à la drogue se traduisant par une augmentation progressive de la réponse motrice induite par une même quantité de drogue (Kalivas and Stewart, 1991; Post and Rose, 1976; Robinson and Becker, 1986). Cette réponse motrice est généralement mesurée soit par l'activité locomotrice, soit par des stéréotypies (mouvements répétés et involontaires). Ces deux types de comportements sont en compétition puisque l'augmentation des stéréotypies en réponse à des injections répétées est corrélée à la diminution de l'activité locomotrice, ce qui n'exclut pas le fait que ces deux types de comportement puissent coexister (Leith and Kuczenski, 1982).

La sensibilisation comportementale est classiquement séparée en deux phases: l'initiation (et le développement) et l'expression (Steketee and Kalivas, 2011). L'initiation est la phase pendant laquelle l'animal reçoit la première injection de drogue et elle reflète les activations neuronales induites par cette injection. Cette phase initie celle du développement de la sensibilisation pendant laquelle se mettent progressivement en place des modifications neuronales causées par les injections répétées. L'expression correspond aux effets à long-terme des injections répétées de drogues et se mesure par les effets induit par une l'injection de la drogue, après une période de retrait. L'expression permet ainsi de mettre en évidence les modifications neuronales durables causées par la prise répétée de drogue.

Ce modèle animal a été largement utilisé pour comprendre les modifications des circuits neuronaux induites par la prise répétée de drogue. Bien qu'il ne s'agisse pas d'addiction à proprement parler, puisque l'animal ne décide pas de s'administrer la drogue, de nombreuses études révèlent que ce modèle répond à certains critères caractéristiques de la pathologie. En effet, la sensibilisation est spécifique des drogues d'abus et se manifeste avec toutes les classes de drogue telle que la cocaïne, l'amphétamine, l'ecstasy, la morphine, l'alcool et le tabac (Cunningham and Noble, 1992; Lanteri *et al*, 2008, 2009, 2013; Post *et al*, 1992; Salomon *et al*, 2006). Cette particularité est intéressante puisqu'elle montre qu'en dépit de leurs différents modes d'action, la sensibilisation est un phénomène commun aux drogues. De plus, cette sensibilisation se maintient chez le rongeur pendant des semaines, des mois (Hirabayashi and Alam, 1981; Vanderschuren *et al*, 1997), voire une année avec un protocole

d'injection plus long avec de plus fortes doses (Paulson *et al*, 1991). Les animaux exposés à des injections répétées de drogue, comme les psychostimulants ou les opiacés, révèlent, lors de la phase d'expression, une sensibilisation plus robuste s'ils sont réexposés à la drogue dans le même environnement que lors du développement de la sensibilisation comparés à des animaux testés dans un environnement différent (Vezina *et al*, 1989) montrant ainsi que la sensibilisation est contexte-dépendante. Cet effet du contexte est remarquable à plusieurs titres. Il met en évidence le rôle important des stimuli liés à la prise de drogue dans les processus d'addiction et permet d'expliquer l'origine de rechutes dans les processus d'addiction. Enfin, tous les sujets exposés aux drogues ne répondent pas de la même manière aux injections répétées et seule une partie de la population (25%) se sensibilise (Scholl *et al*, 2009), évoquant l'importance des différences individuelles dans les processus d'addiction.

Des sensibilisations croisées entre drogues ont été mises en évidence. Ainsi, lorsqu'un animal reçoit des injections répétées d'une drogue, son activité locomotrice peut être augmentée en réponse à une injection supplémentaire de cette drogue ou à une autre drogue, même si elle est de classe différente. Par exemple, des animaux exposés à l'éthanol montreront une sensibilisation comportementale à la cocaïne et réciproquement (Cadoni *et al*, 2001), et des animaux exposés à l'amphétamine sont sensibilisés à la morphine (Vezina and Stewart, 1990) et réciproquement (Lanteri *et al*, 2008). Ces données renforcent l'idée selon laquelle un mécanisme commun aux différentes classes de drogues sous-tend le développement de la sensibilisation comportementale, bien qu'elles aient des sites d'actions distincts.

Chez l'homme, la prise répétée de psychostimulants augmente progressivement leurs effets psychotomimétiques (manifestations psychotiques), comme des hallucinations ou des délires de persécution, et cette sensibilisation persiste après l'arrêt de la drogue (Angrist, 1994; Sato, 1986). De même, des prises répétées d'amphétamine augmentent progressivement le taux de clignement de l'œil (Strakowski and Sax, 1998). Ces données suggèrent l'existence d'une sensibilisation chez l'homme bien que peu d'études se soient intéressées à ce phénomène chez l'homme (voir Robinson and Berridge, 2008).

Ainsi, chez l'animal, la sensibilisation de l'activité locomotrice induite par les drogues, reflèterait des modifications neuronales qui sous-tendent les processus de dépendance et de rechute (Robinson and Berridge, 1993).

II.1.3.2) La préférence conditionnée de lieu

La première étude sur la préférence conditionnée de lieu (ou conditioned place preference : CPP) a été rapportée en 1976 par Rossi et Reid (Rossi and Reid, 1976). Ce modèle est basé sur un conditionnement pavlovien, consistant à associer un contexte particulier aux effets de la drogue. Ce modèle permet d'explorer les mécanismes sous-jacents aux propriétés renforçantes de la drogue (Bardo and Bevins, 2000), ainsi que les risques de rechutes associés au contexte (Mueller and Stewart, 2000).

Ce conditionnement se déroule en deux phases : 1) lors de la phase d'entraînement, l'animal reçoit répétitivement une injection de drogue dans un compartiment et une injection de liquide physiologique dans un second compartiment qui diffère du premier par la couleur, la texture, et la forme. 2) Lors de la phase de test, l'animal est libre de se déplacer entre les deux compartiments. Le temps passé dans le compartiment associé à la drogue, généralement plus élevé que celui passé dans le compartiment associé au liquide physiologique, renseigne sur les effets renforçants et motivationnels de la drogue. Néanmoins, ce modèle n'est pas spécifique des drogues puisqu'il peut être utilisé avec toutes molécules ayant des propriétés appétitives, même non addictives ainsi qu'avec des renforcements naturels comme la nourriture, l'eau, un partenaire sexuel et la nouveauté (Bardo and Bevins, 2000; Tzschentke, 2007).

II.1.3.3) L'auto-administration

L'auto-administration représente le modèle animal le plus sophistiqué qui se rapproche le plus des caractéristiques de l'addiction observées chez l'homme, en reproduisant par exemple la prise compulsive de drogue et la rechute. Ce modèle repose sur un conditionnement instrumental dans lequel l'animal effectue une action, et en fonction de la conséquence de cette action, l'animal reproduira ou non son comportement. Ainsi, l'auto-administration est un modèle où l'animal doit effectuer une action volontaire (comme appuyer sur un levier ou placer son museau dans un trou) pour obtenir la drogue et étant donné que la drogue a un effet récompensant, elle augmentera la probabilité de réitérer l'action. L'acquisition de l'auto-administration est donc un marqueur comportemental des propriétés renforçantes des drogues et des risques d'abus. Ces dix dernières années, les recherches précliniques ont intégrées à ce modèle des caractéristiques cliniques de la pathologie décrit dans le DSM-IV comme l'escalade de la consommation, la résistance aux conséquences néfastes, la forte motivation pour la drogue (Ahmed and Cador, 2006).

II.1.3.4) Auto-administration et extinction

L'auto-administration en association à une phase d'extinction est également très utilisée pour étudier les processus de rechute et la vulnérabilité à la rechute. La rechute est en effet une caractéristique importante de l'addiction aux drogues puisque les patients montrent une propension élevée à la rechute, même après une longue période d'abstinence. Cet aspect de l'addiction a été modélisé (de Wit and Stewart, 1981) chez des rats initialement entraînés à émettre une réponse pour recevoir de la drogue. Dans une seconde phase, la réponse de l'animal acquise lors de cette procédure d'auto-administration n'est plus renforcée ce qui conduit à une extinction progressive de la réponse. La restauration de la réponse, mimant la rechute, peut être induite par un stress, une injection de la drogue ou la présentation d'un stimulus associé à la drogue et se traduit par une reprise de la réponse comportementale conduisant à la drogue, alors qu'elle n'est toujours pas délivrée (Fuchs *et al*, 1998).

II.1.3.5) Modèle multidimensionnel

Alors que les modèles précédents s'adressent chacun à un seul aspect de la pathologie, un modèle animal multidimensionnel, c'est-à-dire qui s'intéresse à plusieurs aspects de la pathologie sur un même animal a été récemment mis en place (Deroche-Gamonet *et al*, 2004). Plus précisément, ce modèle basé également sur l'auto-administration, permet de mesurer trois facteurs importants : 1) l'incapacité à freiner la prise de drogue lorsque l'animal continue à s'administrer de la drogue alors qu'un signal indique qu'elle n'est plus disponible ; 2) la forte motivation pour la drogue en mesurant le nombre de réponse maximale qu'un animal peut effectuer pour obtenir la drogue ; 3) la persistance à s'administrer de la drogue malgré des conséquences négatives immédiates qui en résultent, par l'application de chocs électriques délivrés lors de la prise de drogue. Les résultats montrent que 20% de la population d'animaux ont un score élevé pour ces 3 facteurs et peuvent donc être considérés comme dépendants. On retrouve d'ailleurs un chiffre similaire chez l'homme (Anthony *et al*, 1994). Il est intéressant de constater que cette partie minoritaire de la population d'animaux a une plus forte vulnérabilité à la rechute, en réponse à une injection de drogue ou à la présentation d'un indice associé à la drogue, que les animaux non dépendants (Belin *et al*, 2009). De plus, cette population correspond aux animaux les plus impulsifs, un trait testé avant la procédure d'auto-administration (Belin *et al*, 2008). Ce résultat supporte la théorie selon laquelle le passage d'un comportement impulsif vers une prise de drogue compulsive joue un rôle majeur dans le développement de l'addiction aux drogues chez l'homme (Koob and Le Moal, 2001).

Les relations entre sensibilisation et restauration sont toujours mal comprises, cependant, une analyse précise des données apportées par ces deux courants de recherche a montré une grande homologie concernant les circuits cérébraux impliqués (Steketee and Kalivas, 2011). Les deux approches ont montré leurs intérêts et aucune ne doit être abandonnée.

Dans ce travail, nous avons fait l'hypothèse que l'exposition d'un sujet à des stimuli de valences extrêmes, traumatisme ou drogue, se manifeste par des dérégulations neurobiologiques comparables, se traduisant par une hypersensibilité aux indices environnementaux. Nous avons adopté le modèle de la sensibilisation parce qu'il avait été préalablement adopté par l'équipe de Tassin (2008) qui est à l'origine d'une partie des hypothèses de ce travail et parce qu'il est le plus adapté à notre objectif.

II.2) La sensibilisation comportementale à l'amphétamine

La sensibilisation est un phénomène général qui peut être constaté avec l'ensemble des drogues d'abus. La drogue la plus couramment étudiée est l'amphétamine. Elle est utilisée en injection répétée dans les études portant sur l'induction de la sensibilisation et elle est également utilisée pour tester l'expression d'une sensibilisation induite par l'amphétamine, par une autre drogue ou par des événements particuliers, comme des stress.

II.2.1) Définitions et généralités sur l'amphétamine

L'amphétamine (ou alpha-méthyl-phenethylamine) connu, aussi sous le nom de speed, est un psychostimulant synthétisé pour la première fois en 1887 par Lazar Edeleano et re-synthétisé indépendamment en 1927 par Gordon Alles. Cette substance est obtenue par des méthodes chimiques de synthèse. Sa structure chimique est proche de celle de la dopamine et de la noradrénaline (Figure 8). L'amphétamine est un stimulant du SNC qui induit une hypertension et une tachycardie, ainsi qu'une plus grande confiance en soi, une sociabilité et une énergie accrues. Elle inhibe l'appétit, supprime la fatigue et induit de l'insomnie. Les effets apparaissent généralement dans les 30 minutes qui suivent la prise orale et perdurent pendant de nombreuses heures. Les consommateurs peuvent ensuite se sentir irascibles, agités, anxieux, déprimés et léthargiques.

Cette drogue fut largement utilisée pendant la seconde guerre mondiale pour améliorer les performances cognitives (comme l'attention), et physiques (pour lutter contre la fatigue). Elle fut utilisée comme sérum de vérité, comme anorexigène dans le traitement de l'obésité.

L'amphétamine est associée à un usage thérapeutique limité, notamment dans le traitement du trouble de l'attention et la narcolepsie (Heal *et al*, 2013).

L'amphétamine accroît l'activité des systèmes monoaminergiques, le système noradrénergique et dopaminergique, et dans une moindre mesure le système sérotoninergique (Rothman *et al*, 2001), en agissant au niveau des transporteurs membranaires NET (Norepinephrine transporter), DAT (Dopamine transporter) et SERT (Serotonin transporter). En effet, en raison de sa similarité structurelle avec les monoamines, l'amphétamine se lie aux transporteurs membranaires et bloque, par inhibition compétitive, la recapture de ces monoamines. De plus, cette drogue va diffuser, via le transporteur ou par diffusion passive à travers la membrane plasmique, du milieu extérieur, vers la terminaison présynaptique et se substituer à la monoamine qui suit le chemin inverse (Fleckenstein *et al*, 2007). L'amphétamine possède aussi une affinité pour le transporteur vésiculaire VMAT2 (Teng *et al*, 1998) dont le mode d'action est similaire à celui décrit pour le transporteur membranaire (Heal *et al*, 2013). Ainsi, la monoamine vésiculaire sera libérée vers le cytoplasme puis vers la fente synaptique pour activer fortement le neurone post-synaptique. D'autre part, l'amphétamine augmente le taux de monoamines intracellulaires de la terminaison présynaptique en inhibant la monoamine-oxydase et potentialise la synthèse de dopamine en amplifiant l'activité de la tyrosine hydroxylase par un mécanisme qui reste inconnu (Sulzer *et al*, 2005).

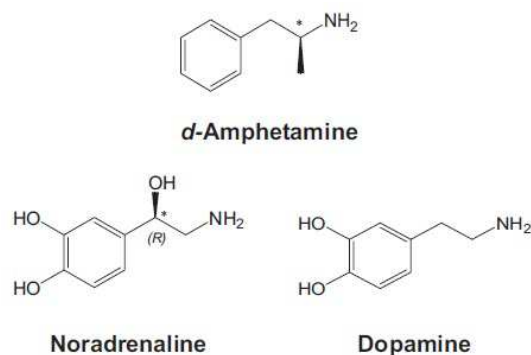


Figure 8. Structure chimique de la d-amphétamine, de la noradrénaline et de la dopamine. La structure de l'amphétamine est très proche de celle des deux monoamines, ce qui autorise son action au niveau de la synapse des neurones noradrénergiques et dopaminergiques. D'après Heal et al., 2013.

II.2.2) Circuit cérébral de la sensibilisation

Le circuit cérébral impliqué dans la sensibilisation comportementale comprend principalement les projections dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et les projections glutamatergiques du cortex préfrontal médian vers le noyau accumbens (Pierce and Kalivas, 1997). Les injections intracérébrales d'amphétamine ont permis de déterminer que l'action des drogues sur l'ATV est responsable de l'initiation et du développement de la sensibilisation comportementale (Kalivas and Weber, 1988). Le développement de la sensibilisation concerne aussi le cortex préfrontal médian, puisqu'une lésion de cette région perturbe sa mise en place (Cador *et al*, 1999). L'expression de la sensibilisation, quant à elle, impliquerait le noyau accumbens (Kalivas and Weber, 1988), mais cette affirmation est à prendre avec précaution puisque le noyau accumbens qui sert de sortie comportementale, se trouve impliqué dans l'activité locomotrice de manière générale et n'est que le reflet des modifications neuronales des régions qui le régulent. D'autres régions joueraient un rôle dans le développement de la sensibilisation comme le pallidum ventral, l'hippocampe, l'amygdale, le noyau tegmental latérodorsal et le noyau paraventriculaire, en agissant directement ou indirectement sur le système dopaminergique mésocorticolimbique (i.e. ATV, noyau accumbens et cortex préfrontal médian). Cependant, les données à propos du rôle de l'hippocampe et de l'amygdale, majoritairement obtenus par des lésions, sont parfois contradictoires (Cador *et al*, 1999; Lodge and Grace, 2008; Wolf *et al*, 1995). Il est intéressant de noter que le circuit cérébral de la sensibilisation recouvre largement celui activé lors de la 'restauration' de la recherche de drogue, bien que le rôle de la sensibilisation dans la restauration reste encore mal compris (Steketee and Kalivas, 2011) (Figure 9). Ce circuit de la sensibilisation reste incomplet puisque, comme nous le verrons, les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques s'intègrent à ce circuit pour y jouer un rôle primordial.

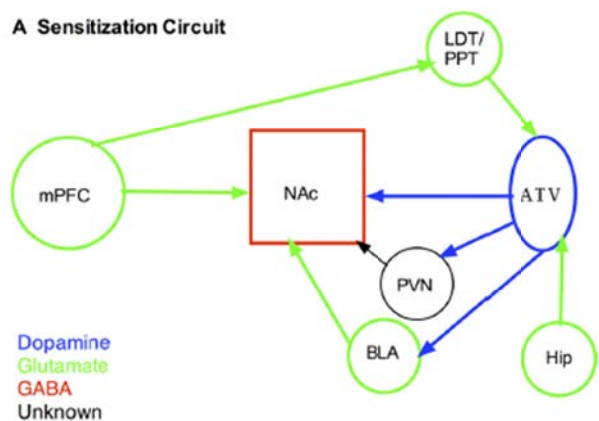


Figure 9. Circuit cérébral impliqué dans la sensibilisation comportementale. Le noyau accumbens (NAc sur la figure) est modulé par la dopamine provenant de l'aire tegmentale ventrale (ATV) ainsi que par le cortex préfrontal médian (mPFC), le noyau paraventriculaire (PVN) et l'amygdale (BLA), ces deux derniers étant activés par l'ATV. Le cortex préfrontal médian active indirectement l'ATV via le noyau tegmental latérodorsal (LDT) et le noyau pédonculopontique (PPT). L'hippocampe (Hip) agirait indirectement via l'ATV. D'après Steketee et Kalivas, 2011.

II.2.3) Neuropharmacologie de la sensibilisation

II.2.3.1) La dopamine

Le système dopaminergique a reçu une attention particulière dans les recherches des bases neurobiologiques de l'addiction, que ce soit chez l'homme ou chez l'animal, puisqu'il a été montré que toutes les drogues provoquent une augmentation de la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens (Di Chiara and Imperato, 1988). La dopamine a été décrite comme étant impliquée dans le circuit de la récompense dont l'activation induit une sensation de plaisir. Par exemple, le faible taux de récepteurs D2 est associé chez l'homme et chez l'animal à une plus grande consommation de drogue (Guardia *et al*, 2000; McBride *et al*, 1993; Stefanini *et al*, 1992; Volkow *et al*, 2001) et un antagoniste de ce récepteur amplifie la restauration de la recherche de drogue, induite par un indice (Berglind *et al*, 2006; Gál and Gyertyán, 2006). De la même manière, les recherches sur la sensibilisation comportementale se sont focalisées sur le système dopaminergique, comme nous l'avons en partie montré au paragraphe précédent. Les études suggèrent que la transmission dopaminergique est potentialisée après une exposition répétée aux différents types de drogue. En effet, l'excitabilité des neurones est augmentée dans l'aire tegmentale ventrale chez des animaux sensibilisés (Kalivas and Duffy, 1993; Parsons and Justice, 1993) ce qui se traduit par une sensibilisation neurochimique, c'est-à-dire une libération plus marquée de la libération de DA dans le noyau accumbens en réponse à une injection de drogue (Johnson and Glick, 1993; Robinson *et al*, 1988; Shoaib *et al*, 1994). Des résultats similaires sont obtenus si l'injection d'amphétamine est effectuée au niveau de l'aire tegmentale ventrale (Vezina, 1993). De plus, ces injections intracérébrales d'amphétamine provoquent une sensibilisation locomotrice (Kalivas and Weber, 1988) suggérant qu'elle est sous-tendue par une sensibilisation neurochimique du système dopaminergique. Néanmoins, d'autres études nuancent le rôle du système dopaminergique dans la sensibilisation locomotrice. Kalivas et Duffy (1993) révèlent que des injections répétées de cocaïne causent, le lendemain de la dernière injection, une augmentation de la libération de DA qui persiste plus longtemps que la réponse comportementale. Par ailleurs, 14 jours après la dernière injection, ces auteurs n'observent plus d'augmentation de DA, alors qu'une sensibilisation comportementale est présente. Une précédente étude avait déjà suggéré une dissociation entre la libération de DA et la sensibilisation locomotrice (Segal and Kuczenski, 1992). De plus, alors qu'un antagoniste D2 est capable d'inhiber le développement de la sensibilisation comportementale, son expression révélée par une injection d'amphétamine (sans antagoniste) reste inchangée (Vezina, 1996). Cette même étude montre qu'un antagoniste des récepteurs D1 (le SCH23390) bloque à la

fois le développement et l'expression de la sensibilisation comportementale mais que cet effet est dû au rôle d'agoniste des récepteurs 5-HT_{2C} du SCH23390. D'ailleurs, il a été montré que lorsque l'injection de SCH23390 est couplée avec un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C}, le SCH23390 n'a plus d'effet sur l'expression de la sensibilisation comportementale (Lanteri *et al*, 2008). Enfin, il a été montré qu'une perfusion d'amphétamine dans le noyau accumbens augmente le taux de dopamine de 500%, sans augmenter l'activité locomotrice, contrairement à une injection systémique d'amphétamine qui n'augmente le taux de dopamine que de 64%, mais s'accompagne d'une activation simultanée de la locomotion (Darracq *et al*, 1998). Ces effets provoqués par l'injection systémique d'amphétamine sont inhibés par une injection de prazosine, un antagoniste des récepteurs alpha-1B, qu'elle soit délivrée en systémique ou au niveau du cortex préfrontal. Les données de cette dernière étude suggèrent que l'activité locomotrice induite par l'amphétamine est bien liée à une libération de DA mais que celle-ci est contrôlée par le système noradrénergique, via les récepteurs alpha1-adrénergique, innervant le cortex préfrontal plutôt qu'à la libération globale de DA dans le noyau accumbens. L'ensemble de ces données laisse penser que la DA joue un rôle limité dans la sensibilisation comportementale et que d'autres systèmes de neuromodulateurs, notamment les systèmes noradrénergique et sérotoninergique, auraient une fonction critique.

II.2.3.2) La sérotonine

Malgré la focalisation de l'intérêt sur la dopamine, certaines études sur l'addiction se sont intéressées à l'implication du système sérotoninergique. Un ensemble de données montrent que les récepteurs 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{2A} et 5HT_{2C} ont une influence sur l'auto-administration et la restauration de l'auto-administration par un indice ou une injection de drogue (Müller and Huston, 2006) indiquant que le système sérotoninergique est impliqué dans le processus d'addiction. Les données de la littérature évoquent une incidence du système sérotoninergique sur l'hyperactivité locomotrice et la sensibilisation comportementale causées par les drogues. En effet, une injection d'amphétamine induit une libération de sérotonine dans le striatum concomitante avec le comportement locomoteur (Kuczenski and Segal, 1989), impliquant les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ et 5-HT₄ (Müller and Huston, 2006). De plus, la stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} facilite le développement de la sensibilisation locomotrice (De La Garza and Cunningham, 2000) alors qu'un antagoniste de ce récepteur atténue cet effet (King *et al*, 1993). Enfin, des animaux qui ont été sensibilisés à différents types de drogue expriment une sensibilisation de la libération de sérotonine, après 4 jours de retrait, coexistant avec la réactivité locomotrice (Lanteri *et al*, 2008). En

conséquence, le système sérotoninergique joue un rôle dans les différentes phases de la sensibilisation comportementale.

II.2.3.3) La noradrénaline

Des données obtenues dans les années 70 ont affaibli l'importance de la noradrénaline comme neurotransmetteur central dans les processus de récompense et d'addiction, laissant la place au système dopaminergique, mais une accumulation de données récentes ont rétabli le rôle majeur de la noradrénaline dans ces processus (Tassin, 2008; Weinshenker and Schroeder, 2007). En effet, le système noradrénergique est impliqué dans l'auto-administration (Lê *et al*, 2005), la restauration de recherche de drogue induit par un stress (Erb *et al*, 2000; Lê *et al*, 2005; Shaham *et al*, 2000) et la mise en place d'une préférence conditionnée de lieu (Hand *et al*, 1989; Sahraei *et al*, 2004; Zarrindast *et al*, 2002). Le système noradrénergique est également impliqué dans l'augmentation de l'activité locomotrice induite par une injection de drogue. En effet, la lésion du LC ou du faisceau noradrénergique dorsal atténue l'augmentation de l'activité locomotrice causée par l'amphétamine et inversement cette activité est augmentée par le propranolol, un antagoniste alpha-2A (Mohammed *et al*, 1986; Vanderschuren *et al*, 2003; Villégier *et al*, 2003). Des souris dont le gène codant pour le NET a été invalidé, présentent une concentration noradrénergique extracellulaire élevée, ainsi qu'une augmentation de la réponse locomotrice aux psychostimulants (Xu *et al*, 2000). Ces données suggèrent que l'augmentation du taux de NA provoquée par une injection de drogue est impliquée dans l'hyperactivité locomotrice. L'injection de prazosine (un antagoniste des récepteurs alpha1) en systémique ou dans le cortex préfrontal, diminue l'activité locomotrice en réponse à une injection aigue d'amphétamine, ainsi que le développement de la sensibilisation produite par les psychostimulants et la morphine (Auclair *et al*, 2004b; Blanc *et al*, 1994; Darracq *et al*, 1998; Drouin *et al*, 2001, 2002b; Salomon *et al*, 2006; Wellman *et al*, 2002). Des souris privées du gène codant pour le récepteur alpha-1B ne montrent plus d'augmentation d'activité locomotrice ni de sensibilisation induites par les psychostimulants et la morphine (Auclair *et al*, 2004b; Drouin *et al*, 2002b; Salomon *et al*, 2006). Par ailleurs, des animaux qui ont subi une lésion des projections du LC, n'expriment plus de sensibilisation locomotrice (Alttoa *et al*, 2007). Enfin, l'expression de la sensibilisation locomotrice est fortement corrélée à l'amplitude de la sensibilisation noradrénergique et à son occurrence temporelle (Salomon *et al*, 2006). L'ensemble de ces données révèle que le système noradrénergique est fortement impliqué dans toutes les étapes de la sensibilisation comportementale.

II.2.4) Découplage entre le système noradrénergique et le système sérotoninergique

Les données que nous venons de rapporter montrent que la sensibilisation comportementale aux drogues implique un certain nombre de neuromédiateurs et notamment les systèmes noradrénergique et sérotoninergique. De récentes données obtenues essentiellement par le groupe de Jean-Pol Tassin soutiennent l'hypothèse que la sensibilisation comportementale est liée à une dérégulation du couplage existant entre les systèmes noradrénergique et sérotoninergique.

Dans un premier temps, nous décrirons les connexions réciproques existant entre le locus coeruleus et le noyau dorsal du raphé, puis dans un deuxième temps, nous exposerons les travaux qui révèlent une perte de la régulation réciproque chez des animaux soumis à l'action répétée de drogues d'abus et qui conduisent à des augmentations de libération de noradrénaline et de sérotonine.

II.2.4.1) Régulation entre le système noradrénergique et le système sérotoninergique

Un certain nombre d'éléments neuro-anatomiques soutiennent l'hypothèse d'une autorégulation des systèmes noradrénergique et sérotoninergique (Figure 10). On sait que les noyaux du raphé contiennent des fibres noradrénergiques provenant du locus coeruleus, suggérant l'existence de projections directes entre ces deux structures (Chu and Bloom, 1974; Loizou, 1969). De plus, le récepteur noradrénergique alpha-1B est transcrit dans le raphé puisque ce noyau contient des ARNm codant pour ce récepteur (Pieribone *et al*, 1994) et la prazosine, un antagoniste alpha-1B, se lie fortement à ce récepteur au niveau des noyaux du raphé dorsal (Strazielle *et al*, 1999; Unnerstall *et al*, 1985), validant l'hypothèse d'une modulation, par le système noradrénergique, de la libération de sérotonine. De plus, on sait que l'injection systémique d'un antagoniste de l'autorécepteur alpha-2 adrénergique, qui d'augmente l'activité noradrénergique, accroît également l'activité des neurones du raphé (Garratt *et al*, 1991). Inversement, l'injection d'un agoniste de ce récepteur, qui inhibe donc l'activité noradrénergique, affaiblit également l'activité des neurones du raphé (Svensson *et al*, 1975). Enfin, l'infusion dans cette région d'agonistes noradrénergiques, induit une activation du raphé dorsal, résultant de l'activation du récepteur alpha1-adrenergique (Pudovkina *et al*, 2003; Samuels and Szabadi, 2008). Réciproquement, un antagoniste du récepteur alpha1-adrénergique, délivré en systémique ou dans le raphé dorsal, supprime cette activité excitatrice des neurones sérotoninergiques (Baraban and Aghajanian, 1980).

Les neurones sérotoninergiques modulent en retour l'activité du LC. Les données montrent que les neurones du LC sont stimulés par l'activation des récepteurs 5-HT1A et 5-HT1B, alors

qu'ils sont inhibés par l'activation du récepteur 5-HT₂ (Clement *et al*, 1992), ce dernier étant exprimé dans le LC (Li *et al*, 2004). L'injection de WAY 100635, un antagoniste 5-HT_{1A}, supprime l'activité excitatrice spontanée des neurones du LC, mais cet effet n'est plus obtenu si les animaux reçoivent en même temps un antagoniste 5-HT₂ (Haddjeri *et al*, 1997). Inversement, le 8-OH-DPAT, un agoniste 5-HT_{1A}, augmente l'activité des neurones noradrénergiques, mais cette action nécessite que les neurones sérotoninergiques ne soient pas lésés, contrairement à l'inhibition par un agoniste 5-HT₂ qui est toujours efficace même après une lésion du raphé (Szabo and Blier, 2001a). Par ailleurs, la lésion des neurones sérotoninergiques dans le raphé dorsal, par injection de la neurotoxine 5,7-dihydroxytryptamine, élève l'activité spontanée du LC. L'ensemble de ces résultats indique que le récepteur 5-HT_{2A} mais pas 5-HT_{1A} contrôle l'activité du LC (Haddjeri *et al*, 1997; Szabo and Blier, 2001a). Ainsi, les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} sont des autorécepteurs localisés dans les noyaux du raphé alors que le récepteur 5-HT_{2A} est post-synaptique et inhibe l'activité du LC. Ce récepteur 5-HT_{2A} serait plus précisément localisé au niveau des interneurons GABAergique, qui servent d'intermédiaire dans l'inhibition des neurones noradrénergiques (Szabo and Blier, 2001b).

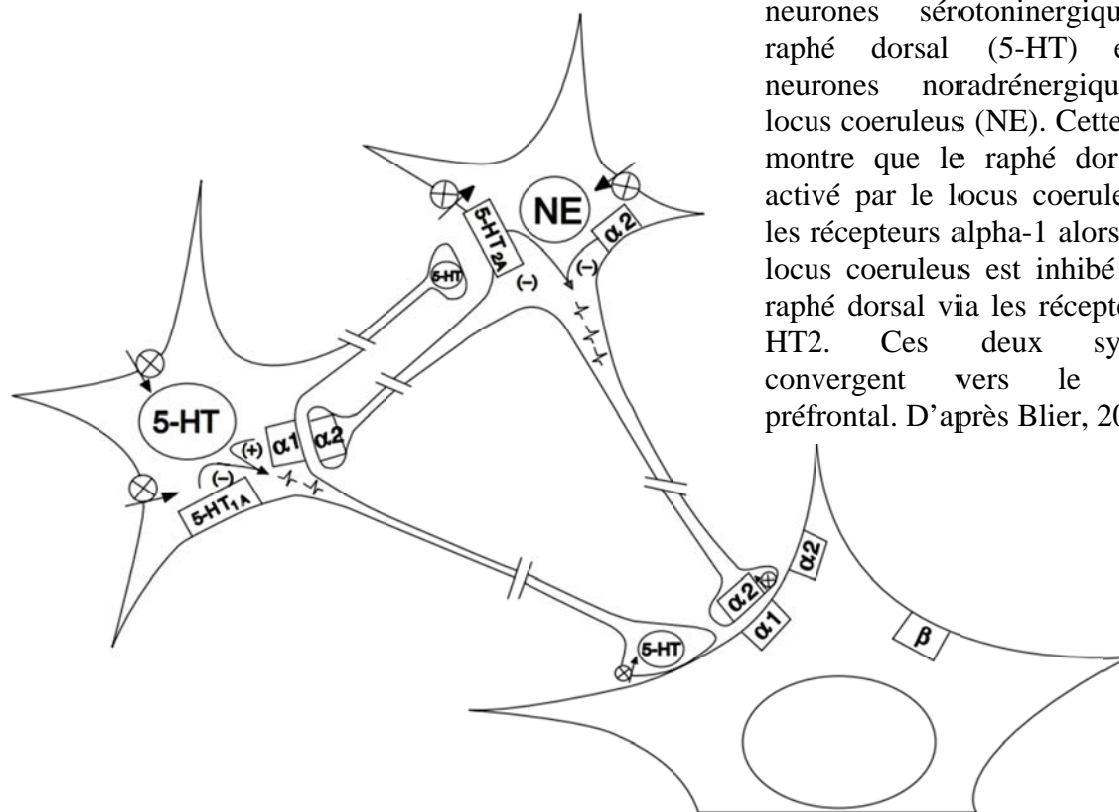


Figure 10. Interaction entre les neurones sérotoninergique du raphé dorsal (5-HT) et les neurones noradrénergique du locus coeruleus (NE). Cette figure montre que le raphé dorsal est activé par le locus coeruleus via les récepteurs alpha-1 alors que le locus coeruleus est inhibé par le raphé dorsal via les récepteurs 5-HT₂. Ces deux systèmes convergent vers le cortex préfrontal. D'après Blier, 2001.

II.2.4.2) Découplage entre le système noradrénergique et le système sérotoninergique par les drogues

Les données accumulées ces dix dernières années par l'équipe de JP Tassin ont permis de mettre en évidence la coopération entre les récepteurs alpha-1B et 5-HT2A dans la réponse locomotrice provoquée par les drogues et son dysfonctionnement, après des prises répétées de drogue.

Comme nous l'avons vu, les récepteurs alpha-1B contrôlent la libération de DA fonctionnelle, c'est-à-dire, celle qui lors d'une injection de d-amphétamine, induit une hyperactivité locomotrice (Darracq *et al*, 1998). Ainsi, les animaux privés du gène codant pour le récepteur alpha-1B (alpha-1B KO) ont une activité locomotrice diminuée, ainsi qu'une libération de DA atténuée, en réponse à une injection de d-amphétamine, de cocaïne ou de morphine (Drouin *et al*, 2002a). De plus, l'injection d'un antagoniste du récepteur 5-HT2A (le SR46349B), bloque d'une part l'augmentation d'activité locomotrice causée par une injection de d-amphétamine ainsi que la libération de DA fonctionnelle dans le noyau accumbens (Auclair *et al*, 2004a). Ces résultats ont permis de révéler que les récepteurs alpha-1B et 5-HT2A sont associés dans le contrôle d'une voie commune responsable de la libération de DA dans le noyau accumbens et de l'hyperactivité locomotrice provoquée par les psychostimulants.

Les récepteurs alpha-1B et 5-HT2A sont non seulement nécessaires pour induire l'hyperactivité locomotrice causée par la drogue, mais la combinaison de ces deux récepteurs est suffisante. En effet, alors que l'injection de SR46349B (antagoniste du récepteur 5-HT2A) diminue de 80% l'activité locomotrice induite par la morphine chez des souris sauvages (WT), elle bloque complètement l'activité locomotrice de souris alpha-1B KO. De la même manière, alors que l'injection de prazosine (antagoniste alpha-1) diminue de 80% l'activité locomotrice induite par la morphine chez des souris WT, elle bloque complètement l'activité locomotrice de souris dont le gène codant pour le récepteur 5-HT2A a été retiré (5-HT2A KO). De plus, l'injection simultanée de prazosine et de SR46349B, bloque totalement la réponse à une injection aigue de morphine, d'amphétamine, ou de cocaïne, ainsi que le développement de la sensibilisation et l'expression de la sensibilisation comportementale (Auclair *et al*, 2004b; Lanteri *et al*, 2008; Salomon *et al*, 2006). Ces deux récepteurs, alpha-1B et 5-HT2A, sont donc tous deux indispensables et nécessaires à la mise en place de la sensibilisation comportementale par les drogues et à son maintien à long-terme.

Etonnamment, les souris alpha1B KO ont une activité locomotrice, en réponse à une injection de drogue, trois fois supérieure aux souris WT injectées à la prazosine (Auclair *et al*, 2004b). Etant donné que l'hyperactivité locomotrice en réponse à une injection de drogue est

complètement contrôlée par les récepteurs alpha-1B et 5-HT2A, il est possible que la prazosine, en plus de son action sur le récepteur alpha-1B, affecte partiellement l'activité locomotrice contrôlée par les récepteurs 5-HT2A. Si tel est bien le cas, en réponse à une injection de drogue, la prazosine chez les animaux WT affecte les récepteurs alpha-1B et en partie les récepteurs 5-HT2A, diminuant de 80% l'activité locomotrice. Chez les animaux alpha-1B KO, l'action de la drogue sur le récepteur 5-HT2A n'est pas touchée, conduisant à une activité locomotrice trois fois supérieure à celle des animaux WT sous prazosine. Ces données suggèrent ainsi, que les deux récepteurs interagissent pour induire une hyperactivité locomotrice induit par les drogues (Figure 11).

Les études qui suivent permettent de mieux comprendre le lien entre les deux récepteurs. Elles révèlent que chez les animaux 5-HT2A KO, une injection d'amphétamine induit une augmentation plus importante de l'activité locomotrice et de la libération de noradrénaline au niveau du cortex préfrontal mesurée par microdialyse, comparées aux souris sauvages. De plus, pour inhiber ces effets, il est nécessaire d'injecter une dose plus importante de prazosine. Ces données montrent que l'absence du récepteur 5-HT2A sensibilise le système noradrénergique. De la même manière, les animaux alpha-1B KO ont une augmentation plus importante de la locomotion et de la libération de sérotonine au niveau du cortex préfrontal en réponse à une injection de para-chloro-amphétamine (qui permet de tester la réactivité sérotoninergique) révélant ainsi que l'absence du récepteur alpha-1B sensibilise le système sérotoninergique (Salomon *et al*, 2006, 2007). Ces données suggèrent l'existence d'une interaction réciproque entre le système noradrénergique et sérotoninergique, chacun limitant l'activité de l'autre à travers les récepteurs alpha-1B et 5-HT2A.

Chez les animaux sensibilisés aux drogues, c'est à dire ceux qui ont reçu des injections répétées de drogue, l'interaction entre les deux récepteurs est dérégulée. Alors que chaque antagoniste inhibe 80% de l'activité locomotrice, chez les animaux sensibilisés, l'inhibition n'est que de 50%, comme si le contrôle qu'exerce un des systèmes sur l'autre avait disparu. Ainsi, chez les animaux sensibilisés, la somme des effets de chaque antagoniste est de 100% quel que soit le type de drogue, suggérant que les récepteurs alpha-1B et 5-HT2A sont devenus indépendants. De plus, alors que chez les animaux alpha-1B KO, l'injection de drogue induit une augmentation de l'activité locomotrice supérieure à celle obtenue chez des animaux sauvages injectés à la prazosine, chez les souris sensibilisées, leurs activités sont similaires, suggérant que la prazosine n'agit plus que sur le récepteur alpha-1B, sans affecter les 5-HT2A. Enfin, chez les souris alpha-1B KO ou 5-HT2A KO, la réponse locomotrice à une injection de drogue, est similaire à celle de souris sensibilisées. L'ensemble de ces

données laisse penser que chez les animaux sensibilisés, la perte de l'interaction entre les récepteurs alpha-1B et 5-HT2A est responsable de l'hyperactivité de chaque système.

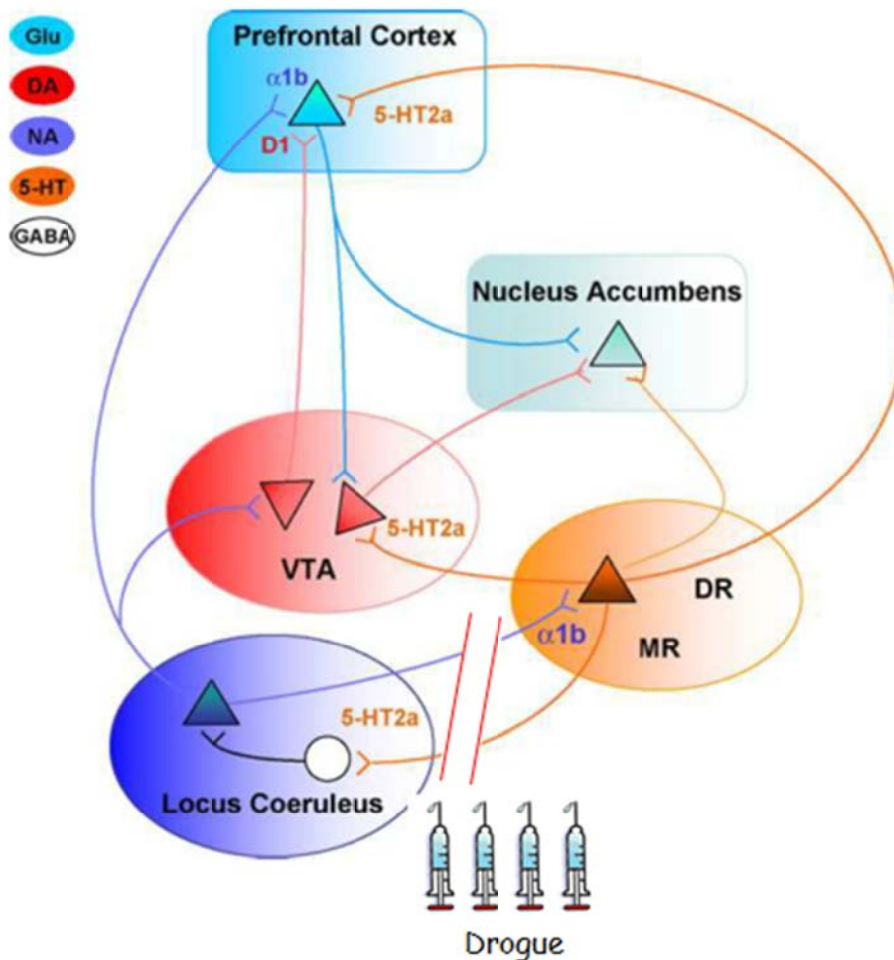


Figure 11. Représentation de l'interaction entre le système noradrénergique et sérotoninergique ainsi que de l'interaction entre ces deux systèmes avec le système dopaminergique. Le locus coeruleus et le raphé dorsal interagissent via les récepteurs alpha-1B et 5-HT2A. Des injections répétées de drogues provoquent un découplage entre ces deux systèmes, chaque système perd le contrôle de l'autre ce qui résulte d'une hyperactivité noradrénergique et sérotoninergique. La libération de ces monoamines induit une augmentation de l'activité du système dopaminergique, ce qui résulte d'une hyperactivité locomotrice. VTA, Aire tegmentale Ventral ; DR et MR, raphé dorsal et médian. D'après Tassin, 2008.

L'équipe de Tassin a montré que toutes les drogues telles que l'amphétamine, la cocaïne, la morphine, l'éthanol, le tabac et le MDMA (ecstasy) induisent une sensibilisation comportementale sous-tendue par une sensibilisation neurochimique des systèmes noradrénergique et sérotoninergique impliquant les récepteurs alpha-1B et 5-HT2A (Lanteri *et al*, 2008, 2009, 2013; Salomon *et al*, 2006). Ainsi, malgré le fait que ces drogues n'appartiennent pas aux mêmes catégories et qu'elles aient des modes d'actions différents,

elles ont un point commun, celui d'induire un découplage entre les systèmes monoaminergiques. En plus d'être commun à toutes les drogues, le découplage est spécifique des drogues puisque d'autres substances qui augmentent les taux de NA et de 5-HT en inhibant la recapture de noradrénaline et de sérotonine et qui facilitent donc leurs transmissions, comme des antidépresseurs (tels que le clorimipramine et la venlafaxine), n'induisent pas de sensibilisation comportementale ou neurochimique (Lanteri *et al*, 2008). Il est important de souligner qu'une autre caractéristique de ce découplage est l'absence d'implication du système dopaminergique dans la sensibilisation des systèmes noradrénergique et sérotoninergique. En effet, il a été montré que des injections répétées de GBR12783, un inhibiteur spécifique de la recapture de DA, provoque bien une hyperactivité locomotrice, mais n'induit ni sensibilisation comportementale, ni sensibilisation neurochimique (Lanteri *et al*, 2008). Cette dernière étude montre que si les hyperactivités locomotrices sont bien en relation avec les augmentations de dopamine, ces augmentations ne sont que la conséquence de l'hyperactivité des systèmes noradrénergique et sérotoninergique qui agissent ainsi en amont.

Cependant, ces données présentent deux paradoxes. Le premier est qu'elles montrent une inhibition du système sérotoninergique par le système noradrénergique, alors que les données de la littérature indiquent que le système sérotoninergique est activé par la noradrénaline. Le second paradoxe est que l'injection d'un antagoniste 5-HT_{2A} diminue la réponse locomotrice en réponse à une injection d'amphétamine alors que chez des animaux 5-HT_{2A} KO la réponse locomotrice est augmentée, les deux méthodes (antagoniste et KO) devraient montrer des résultats similaires puisque ce sont deux approches qui ont pour but de supprimer l'effet du récepteur. Bien que ces contradictions ne soient pas clairement élucidées, on peut remarquer que ces résultats impliquent des animaux KO constitutifs, c'est-à-dire dont le gène est absent dans toutes les cellules de l'organisme et à tous les stades du développement. On peut avancer que l'absence du gène peut engager des mécanismes de compensation responsables de ces effets inattendus.

Enfin, une étude récente a révélé chez les animaux sensibilisés à l'amphétamine, que la clonidine, un agoniste du récepteur alpha-2, inhibe moins efficacement l'activité du LC que chez des animaux non sensibilisés suggérant que l'efficacité de ce récepteur est diminuée au niveau du locus, réduisant son effet inhibiteur, ce qui a comme conséquence d'induire une plus forte libération de noradrénaline au niveau du cortex préfrontal, pouvant rendre compte de son hyperactivité. Ce manque d'efficacité serait lié aux protéines G- α -i sont moins

denses au niveau du LC chez les animaux sensibilisés alors que le taux de récepteur alpha-2 n'est pas modifié (Doucet *et al*, 2013). De la même manière, chez des animaux ayant reçu des injections répétées de MDMA, la réponse des autorécepteurs alpha-2A et 5-HT1A somatodendritique est désensibilisée due à une diminution de l'expression des protéines G-alpha-i dans les noyaux du raphé dorsal et dans le locus coeruleus, respectivement (Lanteri *et al*, 2013). La désensibilisation des autorécepteurs est dépendante des récepteurs alpha-1B et 5-HT2A puisque l'inhibition de ces derniers prévient la désensibilisation. Il est possible que l'activation répétée des récepteurs alpha-1B et 5-HT2A avec les injections de drogue altère l'expression des protéines G-alpha-i. En effet, lorsque ces deux derniers récepteurs sont stimulés, ils activent les protéines Gq/11 qui à leur tour augmente l'activité de la protéine kinase C (PKC). La PKC peut ainsi phosphoryler la protéine G-alpha-i et induire un découplage fonctionnel entre la protéine G-alpha-i et l'autorécepteur, ce qui inactive la protéine Gi (Sasaki *et al*, 1997). Cependant, la désensibilisation fonctionnelle des autorécepteurs se maintient à long-terme (1 mois), et la phosphorylation à elle seule ne permet pas de comprendre les effets obtenus, il est donc possible que l'activation des récepteurs alpha-1B et 5-HT2A cause des modifications épigénétiques, qui directement ou indirectement, atténueraient l'expression des protéines G-alpha-i et donc affaiblirait l'activité des autorécepteurs. Ainsi, l'hyperactivité des systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques chez les animaux sensibilisés pourrait être attribuée à un déficit fonctionnel des autorécepteurs.

Pour conclure, Tassin et ses collaborateurs proposent que l'hyperréactivité de ces deux systèmes se déclenche quand l'individu dépendant est soumis à des stimuli externes, particulièrement ceux évoquant la prise de drogue (Tassin, 2008). En effet, ces deux systèmes réagissent aux stimuli de l'environnement qu'ils soient auditifs ou visuels (Aston-Jones and Bloom, 1981; Heym *et al*, 1982). Par exemple, la NA augmente le ratio signal sur bruit (Woodward *et al*, 1979), alors que la 5-HT le diminue (Waterhouse *et al*, 1986). En conséquence, la NA augmente la vigilance et focalise l'attention afin de traiter un stimulus alors que la 5-HT pourrait protéger contre un stimulus trop intense, les deux systèmes étant complémentaires. Chez un individu dépendant et donc découplé, les deux systèmes réagiraient fortement aux stimuli et de manière désynchronisée, ce qui pourrait rendre les individus hypersensibles à ces stimuli et causer une détresse. La prise de drogue en augmentant conjointement l'activité des deux systèmes induirait une synchronie entre eux, recréant artificiellement et transitoirement un recouplage qui soulagerait l'individu. Ainsi, ce découplage rendrait les individus vulnérables aux rechutes en suscitant un état de détresse qui

ne peut s'apaiser qu'en s'administrant la drogue et rendre les individus hypersensibles aux indices liés à la prise de drogue. Une thérapie qui permettrait de re-coupler les systèmes noradrénergique et sérotoninergique faciliterait le traitement de la dépendance aux drogues en évitant les rechutes fréquentes.

II.2) Interactions entre drogues et stress

Les interactions entre drogue et stress ont été largement décrites dans la littérature. Le stress modifie la réponse aux drogues et réciproquement, la prise de drogue altère les régions cérébrales impliquées dans la réponse au stress.

II.2.1) Implication du stress dans la prise de drogue

Le stress est un facteur de risque dans le développement de l'addiction (Sinha, 2008). Ainsi, éprouver des événements négatifs au cours de la vie augmente le risque de prise de drogue (Wills *et al*, 1992) et le nombre d'événements stressants augmente de façon dose-dépendante le risque d'addiction (Lloyd and Turner, 2008). La drogue est parfois consommée afin de faire face aux situations stressantes comme chez les personnes alcooliques, ou utilisée comme automédication (Cooper *et al*, 1992; Khantzian, 1985; Wills and Shiffman, 1985). De même, chez l'animal, le fait d'endurer un stress (défaite sociale, isolation sociale, chocs électriques, pincements de la queue, contention ou nouveauté) potentialise la consommation d'opiacés, d'alcool et de psychostimulants (Sinha, 2008). De nombreuses données montrent que l'acquisition de l'auto-administration de drogues à la suite d'un stress nécessite la libération de glucocorticoïdes (Mantsch *et al*, 1998). En effet, des animaux qui reçoivent des injections répétées de corticostérone, qui miment l'exposition à un stress chronique, sont capables de s'auto-administrer de la cocaïne à de plus faibles doses que celles pouvant entraîner un comportement d'auto-administration chez des contrôles (Mantsch *et al*, 1998) et d'augmenter la prise de drogue chez des animaux moins enclins à sa consommation (Piazza *et al*, 1991a). De même, chez des individus dépendants, une administration de cortisol amplifie le désir de cocaïne (Elman *et al*, 2003). On sait que cet effet implique les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) puisque des animaux dont le gène qui code pour les GR a été retiré, ou des animaux ayant reçu un antagoniste de ce récepteur, diminuent la prise de cocaïne de manière dose-dépendante (Deroche-Gamonet *et al*, 2003). Les glucocorticoïdes et leurs récepteurs jouent également un rôle dans l'hyperactivité locomotrice induit par une injection de drogue et dans l'expression de la sensibilisation. En effet, la suppression de glucocorticoïdes par

surrénalectomie, réduit l'hyperactivité locomotrice des psychostimulants (Cador *et al*, 1993; Deroche-Gamonet *et al*, 2003; Marinelli *et al*, 1994) et l'injection de mifepristone, un antagoniste GR, bloque l'expression de la sensibilisation (De Vries *et al*, 1996). Il a été avancé que le stress et les glucocorticoïdes amplifient la prise de drogue en augmentant la transmission dopaminergique mésolimbique, ce qui entrainerait une augmentation des propriétés renforçantes des drogues et donc de la propension à s'en auto-administrer (Piazza and Le Moal, 1998). Il est vrai qu'un stress aigu ou une administration de glucocorticoïdes augmentent le taux de dopamine dans le noyau accumbens (Kalivas and Stewart, 1991; Piazza *et al*, 1996a) et qu'inversement, une suppression de la libération de glucocorticoïdes par surrénalectomie ou un antagoniste des GR réduit la concentration de dopamine dans le noyau accumbens en basal ou en réponse à un stress (Marinelli *et al*, 1998; Piazza and Le Moal, 1996; Piazza *et al*, 1996b; Rougé-Pont *et al*, 1998). De même, chez l'homme, une augmentation du taux de cortisol provoquée par un stress est associée à une plus grande transmission dopaminergique dans le striatum ventral mesurée par tomographie par émission de positons (Pruessner *et al*, 2004). Un stress répété sensibilise la libération de dopamine et cet effet implique une augmentation de la libération de glucocorticoïdes (Kalivas and Stewart, 1991). Ainsi, bloquer la sécrétion de corticostérone par la metyrapone, un inhibiteur de sa synthèse, reverse la sensibilisation neurochimique du système dopaminergique induit par un stress chronique (Rougé-Pont *et al*, 1995). Enfin, une augmentation de la transmission dopaminergique est impliquée dans le renforcement des propriétés de la drogue puisqu'une lésion des terminaisons nerveuses du noyau accumbens supprime l'acquisition et le maintien de l'auto-administration d'amphétamine (Lyness *et al*, 1979). En conséquence, les événements stressants au cours de la vie sensibiliseraient la libération de dopamine sur le long-terme, par l'intermédiaire des glucocorticoïdes, les rendant plus vulnérable à la consommation de drogue et donc au développement de l'addiction.

Le stress ne joue pas seulement un rôle dans l'initiation à la consommation de drogue mais aussi dans la détresse liée au sevrage. Le CRF et le système noradrénergique ont un rôle principal dans ce phénomène puisqu'ils sont augmentés pendant le sevrage et sont liés aux effets anxiogéniques (Koob, 2008). Par exemple, après un sevrage à la morphine, les libérations de CRF et de noradrénaline sont amplifiées dans le noyau central de l'amygdale (Watanabe *et al*, 2003; Weiss *et al*, 2001). De plus, l'effet anxiogénique du sevrage, qui peut être mesuré par une augmentation du comportement d'enfouissement d'un objet qui délivre des chocs ou par une diminution de l'interaction sociale, est bloqué par des antagonistes des

récepteurs alpha-1 et béta-adrénergiques et un antagoniste CRF1 (Gold *et al*, 1980; Harris and Aston-Jones, 1993; Overstreet *et al*, 2004; Trzaskowska and Kostowski, 1982). La prise de drogue permettrait ainsi d'atténuer la douleur physique ou psychologique associée à un arrêt de la consommation (Baker *et al*, 2004).

Le stress a été bien décrit dans la littérature comme étant un des facteurs pouvant précipiter une rechute. Chez l'animal, les stress psychologiques (comme la contention) ou pharmacologiques (injection de yohimbine) restaure la recherche de drogue à la suite d'une extinction (Shaham *et al*, 2003). Une surrénalectomie diminue la restauration après un choc électrique alors que cet effet n'est pas observé si on maintient chez l'animal un taux basal de corticostérone (Erb *et al*, 1998), suggérant qu'un taux basal est nécessaire mais pas une augmentation de corticostérone induit par un stress. Le CRF et la noradrénaline sont aussi impliqués dans la restauration de recherche de drogue induite par un stress (Koob, 2008). En effet, l'injection d'antagoniste des récepteurs aux CRF ou l'injection de clonidine, un agoniste des récepteurs alpha-2, bloque la restauration, provoquée par un stress, de la prise de drogue comme les psychostimulants, les opiacés, l'alcool et la nicotine (Erb *et al*, 1998, 2000; Hansson *et al*, 2006; Lê *et al*, 2005; Shaham *et al*, 2000; Shalev *et al*, 2006; Zislis *et al*, 2007), alors que l'injection de yohimbine, un antagoniste alpha-2, restaure la recherche de drogue (Lee *et al*, 2004). De plus, un antagoniste des récepteurs béta-adrénergique, bloque la restauration de la recherche de cocaïne causée par un stress (Leri *et al*, 2002).

Pour conclure, l'axe du stress semble impliqué dans l'initiation de la prise de drogue alors que le système de stress extra-hypothalamique (CRF et système noradrénergique) est plus associé au sevrage et à la rechute liée au stress (Marinelli and Piazza, 2002). Ces données sont en accord avec l'idée selon laquelle la première prise de drogue est liée à la recherche de son effet renforçateur (implication de la dopamine dans le renforcement positif), alors que sa consommation, quand la dépendance est installée, a pour but d'empêcher la détresse liée au sevrage (renforcement négatif).

II.2.2) Les drogues modifient l'axe du stress

Les interactions entre drogue et stress sont réciproques, si le stress facilite la prise de drogue, les drogues agissent sur l'axe du stress et le modifient. En effet, que ce soit chez l'homme ou chez l'animal, l'administration de différentes classes de drogue est accompagnée d'une sécrétion de glucocorticoïdes et d'ACTH ainsi que d'une activation du système nerveux

autonome, comme une augmentation de la fréquence cardiaque, la pression sanguine et la conductance de la peau (Galici *et al*, 2000; Sinha, 2008; Wand *et al*, 2007). Des injections répétées d'amphétamine amplifient à long-terme la réponse de l'axe corticotrope puisqu'en réponse à un stress ou à une injection d'amphétamine, les taux d'ACTH et la corticostérone plasmatiques sont fortement sensibilisées (Barr *et al*, 2002). De façon intéressante, cette augmentation de la réponse de l'axe corticotrope n'est obtenue que chez les animaux qui montrent également une sensibilisation locomotrice à l'amphétamine (Scholl *et al*, 2009). Les injections répétées d'amphétamine sont aussi accompagnées d'une diminution de l'expression et du nombre de GR dans l'hippocampe, qui en atténuant le rétrocontrôle négatif intensifierait la libération de corticostérone (Budziszewska *et al*, n.d.; Shilling *et al*, 1996). Ainsi, la prise de drogue amplifie la réponse de l'axe du stress, lui-même impliqué dans la prise de drogue, ce qui aggraverait la consommation de drogue au fur et à mesure des prises.

II.2.3) Sensibilisation croisée

La littérature montre plusieurs exemples de sensibilisation croisée entre stress et drogue, c'est à dire résultant d'un stress et mise en évidence par une drogue, ou vice versa. Ces interactions entre stress et drogue se manifestent au niveau de la sensibilisation comportementale. Une première étude a révélé que des injections répétées d'amphétamine augmentent la réaction des animaux à des pincements de queue et inversement, des animaux qui ont subi des pincements de queue pendant 15 jours développent des stéréotypies en réponse à une première injection d'amphétamine, similaires à celles obtenues chez les animaux qui ont reçu des injections de drogues pendant 15 jours (Antelman *et al*, 1980). D'autres études ont mis en évidence une sensibilisation locomotrice révélée par une injection d'amphétamine, à la suite de différents types de stress appliqués répétitivement, comme la contention (Cruz *et al*, 2012; Díaz-Otañez *et al*, 1997), les chocs électriques (Herman *et al*, 1984), la défaite sociale (Dietz *et al*, 2008; de Jong *et al*, 2005; Nikulina *et al*, 2004), l'isolation sociale (Ahmed *et al*, 1995) ou encore la séparation maternelle (Meaney *et al*, 2002). Ces sensibilisations peuvent être mises en évidence après des stress chroniques ou répétés, dès le lendemain de la fin des stress (Antelman *et al*, 1980; Herman *et al*, 1984) et peuvent se maintenir pendant au moins 2 mois (Nikulina *et al*, 2004). Bien que certains auteurs aient avancé que cet effet ne pouvait pas être obtenu après un stress aigu (Herman *et al*, 1984), quelques études ont montré une sensibilisation comportementale après une séance unique de stress. Ainsi, deux heures de contention peuvent induire une sensibilisation comportementale révélée par une injection unique d'amphétamine 8 jours après le stress (Díaz-Otañez *et al*, 1997), tout comme une

séance de défaite sociale, après un délai de 3 jours (de Jong *et al*, 2005). Récemment, une étude a montré qu'une exposition à un seul stress de contention induit une sensibilisation à la cocaïne après un délai de 3 semaines (Garcia-Keller *et al*, 2013), suggérant qu'un stress unique peut être suffisant pour produire des effets à long-terme.

Ces sensibilisations croisées dépendent de l'augmentation de corticostérone provoquée par le stress (Deroche *et al*, 1994). D'ailleurs, l'administration de corticostérone, à des doses qui permettent d'obtenir un taux plasmatique de cette hormone similaire à celui observé pendant un stress, sensibilise les réponses locomotrices des animaux à l'amphétamine (Deroche *et al*, 1992). Les recherches sur la sensibilisation croisée se sont principalement focalisées sur l'implication de la dopamine. Ainsi, un stress chronique ou aigu entraîne une potentialisation de la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens en réponse à une injection de drogue (Cruz *et al*, 2012; Garcia-Keller *et al*, 2013; Kalivas and Stewart, 1991). La sensibilisation croisée est dépendante de la stimulation des récepteurs D1 (Díaz-Otañez *et al*, 1997) et s'accompagne d'une diminution de l'expression des récepteurs D2 (Dietz *et al*, 2008). Cependant, ainsi que nous l'avons vu dans le chapitre précédent, il a été établi que si l'expression comportementale d'hyperactivité dépendait bien de l'activité dopaminergique au niveau du noyau accumbens, cette activité était secondaire à une activation des systèmes noradrénergique et sérotoninergique. Bien que pour l'instant aucune donnée ne le montre, il est possible que les mêmes mécanismes soient impliqués lors de sensibilisations croisées.

II.2.4) Rôle de la réaction à la nouveauté dans l'addiction et le traumatisme

II.2.4.1) Caractérisation de la réaction à la nouveauté

La première étude sur la réaction à la nouveauté a été publiée en 1989 par l'équipe de Piazza (Piazza *et al*, 1989). Elle est basée sur les différences individuelles d'activité locomotrice démontrées par des animaux lorsqu'ils sont placés dans un nouvel environnement. Les rats qui ont une activité locomotrice au-dessus de la médiane de l'ensemble du groupe sont appelés High Responders (HR) et ceux en dessous sont appelés Low Responders (LR). Les HR sont donc des animaux qui réagissent à la nouveauté, par une réponse locomotrice plus intense que celle des LR. Dans cette première étude les rats HR s'auto-administrent plus d'amphétamine au cours du temps que les LR (Kabbaj *et al*, 2001; Piazza *et al*, 1989, 1991a) et après une injection unique d'amphétamine, les rats HR développent une plus grande activité locomotrice que les LR (Piazza *et al*, 1989). Ces premières études ont conduit leurs auteurs à proposer que le trait HR/LR caractérisait la vulnérabilité de l'animal à l'addiction.

Cependant, les données concernant le rôle de ce trait sur le développement de la sensibilisation comportementale sont contradictoires puisque certaines études montrent que les HR se sensibilisent et pas les LR, alors que d'autres données indiquent un résultat opposé (Hooks *et al*, 1991, 1992; Jodogne *et al*, 1994; Piazza *et al*, 1989). De plus, si beaucoup d'études ont étudié l'implication de ce trait dans le développement de la sensibilisation comportementale, aucune ne s'est intéressée jusqu'à présent à son implication lors de l'expression de cette sensibilisation.

Les différents tests comportementaux mesurant l'anxiété chez le rat ont permis de montrer un lien entre la réaction à la nouveauté et le niveau d'anxiété. En effet, les rats HR passent plus de temps dans les bras ouverts d'un labyrinthe en croix surélevé que les rats LR (Kabbaj *et al*, 2000; Stead *et al*, 2006; White *et al*, 2007) et plus de temps au centre dans un test d'open-field, avec des latences d'entrée dans cette zone plus courtes (Duclot *et al*, 2011; Stead *et al*, 2006), suggérant qu'ils sont moins anxieux que les LR. De plus, dans un test de clair-obscur, les rats HR entrent plus vite dans la zone éclairée et passe plus de temps dans cette zone que les rats LR (Kabbaj *et al*, 2000; Stead *et al*, 2006). Les tests classiques évaluant la dépression chez le rat indiquent également des différences entre LR et HR. Ainsi, pour le test de la nage forcée dans lequel l'immobilité est considérée comme un comportement de désespoir (Porsolt *et al*, 2001), on note une plus grande immobilité chez les LR que chez les HR (Calvo *et al*, 2011; White *et al*, 2007). Par ailleurs, des tests d'anhédonie indiquent que les rats LR consomment moins de sucrose que les rats HR (Duclot *et al*, 2011; Hollis *et al*, 2011). Ces données suggèrent que les rats HR sont moins « déprimés » ou plutôt moins anxieux que les rats LR, ce qui expliquerait en partie leur motivation pour de nouveaux stimuli.

Le trait HR/LR est lié à des différences dans les taux de sécrétion de corticostérone, en réaction à un nouvel environnement ou à un stress. En effet, par rapport aux rats LR, les rats HR ont une sécrétion plus importante de corticostérone et un retour plus lent à leur taux basal pendant un test d'activité locomotrice dans un corridor circulaire (Piazza *et al*, 1991b), après un test de clair-obscur (Kabbaj *et al*, 2000) ou après un stress de contention (Dellu *et al*, 1996). D'autre part, les rats HR s'auto-administrent davantage de corticostérone que les LR (Piazza *et al*, 1993) et développent une hyperactivité locomotrice en réponse à une injection de corticostérone supérieure à celle des LR (Piazza *et al*, 1996b). La corticostérone a donc un effet renforçant chez les animaux HR qui réagissent plus fortement à son injection que les rats LR. La forte sécrétion de corticostérone provoquée par le placement d'un rat HR dans un nouvel environnement pourrait expliquer l'hyperactivité locomotrice de ces animaux. En effet il a été montré qu'une injection de corticostérone ou un stress provoque une libération plus

importante de dopamine dans le noyau accumbens chez les rats HR (Rougé-Pont *et al*, 1998). Ainsi, la forte augmentation des taux de corticostérone constatée chez les HR lorsqu'ils sont placés dans un nouvel environnement induirait une forte libération de dopamine dans le noyau accumbens, qui serait responsable de l'augmentation de l'activité locomotrice.

Cette libération accrue de corticostérone pourrait s'expliquer par de plus faibles expressions de GR au niveau de l'hippocampe chez les rats HR, comparés aux LR (Calvo *et al*, 2011; Kabbaj *et al*, 2000). Cette donnée permet de rendre compte de l'affaiblissement du rétrocontrôle de l'axe du stress des HR (Kabbaj *et al*, 2000). De même, la faible expression du récepteur D2 dans le noyau accumbens et le striatum dorsal, constatée chez les rats HR pourrait expliquer leur forte transmission dopaminergique (Dietz *et al*, 2008; Hooks *et al*, 1994).

De plus, certains éléments suggèrent qu'en réaction à la nouveauté, le système noradrénergique contribue plus fortement à l'activation dopaminergique chez les rats HR que chez les rats LR (Verheij and Cools, 2008). Ainsi, après une nage forcée, l'expression de c-fos, un marqueur d'activité neuronale, est plus importante dans le LC chez les HR que chez les LR (Jama *et al*, 2008). Une étude ayant adopté un modèle proche de HR/LR, basé sur la capacité des rats à sortir d'un compartiment pour explorer de nouveaux objets, a montré que la destruction des fibres noradrénergiques du LC par le DSP-4 n'avait pas d'effet sur la sensibilisation à l'amphétamine chez les LR alors qu'elle supprimait l'augmentation de l'activité locomotrice à l'amphétamine des HR (Altoa *et al*, 2007).

L'ensemble de ces données neurobiologiques indiquant que les rats HR ont une plus forte libération de corticostérone et une plus forte transmission noradrénergique et dopaminergique que les rats LR, est cohérent avec la plus forte réactivité aux drogues notée chez ces animaux.

II.2.4.2) Modification du phénotype par l'environnement

L'étude de Piazza *et al*. (1989) s'est également intéressée au phénotype HR/LR en réponse à des injections répétées d'amphétamine. Alors que l'auto-administration d'amphétamine est plus importante chez les HR que chez les LR, des injections systémiques d'amphétamine avant le protocole d'auto-administration ont comme conséquence d'augmenter la consommation d'amphétamine chez les LR et de les placer au même niveau que celle des HR. Ce changement de phénotype des LR qui adopte un phénotype similaire à celui des HR après une prise de drogue peut également être obtenu avec un stress chronique comme une défaite sociale qui lorsqu'elle est répétée, augmente l'auto-administration de cocaïne chez les LR

jusqu'au niveau que les HR (Kabbaj *et al*, 2001). De plus, alors que chez des animaux contrôles une injection d'amphétamine cause une hyperactivité locomotrice plus importante chez les HR par rapport aux LR, chez des rats ayant subi une défaite sociale chronique, l'injection d'amphétamine provoque une augmentation comparable de la réponse locomotrice chez les HR et les LR, conduisant à une abolition des différences HR/LR pour la sensibilisation et l'expression des récepteurs D2 (Dietz *et al*, 2008). Ces données montrent que des injections répétées de drogue ou un stress chronique se traduisent par une augmentation de la sensibilité à la drogue chez les LR qui annule la différence HR/LR. Cette abolition du phénotype HR/LR par le stress a également été mise en évidence sur le niveau d'anxiété des rats, mais cette fois-ci l'action porte sur les HR. Nous avons vu que les animaux HR sont moins anxieux que les LR. Néanmoins, après un stress, le niveau d'anxiété, mesuré par un test de clair-obscur ou d'open-field augmente seulement chez les HR, les plaçant à un niveau comparable à celui des LR (Duclot *et al*, 2011; Kabbaj *et al*, 2000). Nous avons également vu que lors d'un test de nage forcée, l'immobilité des LR est plus importante que celle des HR. Cependant, après une défaite sociale, cette tendance s'inverse et l'immobilité des HR s'accroît à un niveau supérieur à celui des LR, ces derniers n'étant pas affectés par ce stress (Calvo *et al*, 2011). Des résultats similaires ont été obtenus lors de tests d'anhédonie (Duclot *et al*, 2011; Hollis *et al*, 2011). Toutes ces données suggèrent que le trait de la réactivité à la nouveauté est non seulement impliqué dans la réponse aux drogues, mais aussi dans la réponse au stress et qu'en réponse à ces facteurs, le trait est aboli, par un changement des LR dans le cas de la drogue, et par un changement des HR dans le cas du stress.

L'ensemble des résultats renforce l'idée de bases communes entre stress et drogue. Si le trait HR/LR met en évidence des différences individuelles dans la sensibilité aux drogues et la prédisposition à les consommer, ce trait ne semble cependant pas prédire la facilité avec laquelle les animaux vont tomber dans la dépendance, et développer une recherche compulsive de drogue. Des études plus récentes proposent qu'un autre trait appelé « la préférence à la nouveauté », basé sur la propension des animaux à visiter un compartiment nouveau plutôt qu'un compartiment familier, est un trait de susceptibilité au développement de l'addiction, les animaux ayant la plus forte préférence à la nouveauté étant ceux qui développent des prises compulsives de drogue (Belin *et al*, 2011).

Chapitre III : Réactivation mnésique : fonction et dysfonction

L'étude des processus de réactivation mnésique est à l'origine de l'hypothèse qu'un dysfonctionnement de ces processus pourrait sous tendre des pathologies comme l'ESPT et la dépendance aux drogues. Pour comprendre ce cheminement, il est nécessaire de résumer rapidement certains éléments de ce travail et de rassembler les arguments qui ont conduit à cette hypothèse.

III.1) La réactivation mnésique

L'importance du contexte et des éléments qui le constituent dans le rappel de l'information est une évidence de la vie courante. Tel visage rencontré régulièrement dans un cadre particulier, ne sera pas reconnu en dehors de ce cadre. Le rôle bénéfique de l'identité du contexte sur la qualité de la performance de rétention, maintes fois démontré dans l'expérimentation animale et humaine, a conduit Tulving et Thomson (1973) , à proposer le principe de *l'encodage spécifique*, selon lequel la récupération d'une information déterminée dépend du degré de compatibilité existant entre le contexte d'encodage et le contexte de récupération. Cependant, la présence d'un seul élément du contexte peut suffire à faciliter le rappel d'un souvenir. Quand nous recherchons une information particulière, évoquer divers éléments contextuels associés au souvenir cible permet le plus souvent d'en trouver un qui va faciliter son rappel. Plus les stimuli sont spécifiques, saillants et proches de la cible du souvenir, plus leur pouvoir évocateur est important. Le rappel d'un souvenir qui s'explique verbalement chez l'homme et se traduit par le comportement chez l'animal, est précédé d'une phase de recherche pendant laquelle l'individu va tenter de réactiver le souvenir. Cette phase dite de réactivation constitue donc une étape essentielle des processus mnésiques. Pourtant, bien que déterminante, régulièrement décrite, et fréquemment utilisée, la réactivation mnésique n'a jamais reçu beaucoup d'intérêt tant chez l'homme que chez l'animal et reste encore largement méconnue.

III.1.1) Historique et définition

L'utilisation de procédures d'exposition à des indices pour induire un rappel de l'information a été introduite dans la littérature expérimentale à la fin des années 60. Cette période correspond à l'épanouissement de l'hypothèse de la consolidation selon laquelle un processus de stabilisation serait nécessaire au maintien à long terme d'un souvenir (McGaugh, 1966). D'après cette hypothèse, toute perturbation intervenant pendant la phase critique de consolidation, interférerait avec la mise en mémoire pouvant entraîner des amnésies. La

réactivation a été initialement utilisée, pour vérifier si les perturbations de performance induites par l'application de divers traitements délivrés en post-apprentissage étaient dues à une perte du souvenir ou à une incapacité à l'évoquer. Le principe de ces expériences est de présenter à des animaux, rendus amnésiques par un traitement délivré immédiatement après l'apprentissage, un indice de rappel de l'apprentissage, peu avant un test de performance de rétention. De nombreuses études ont ainsi révélé que la présentation du stimulus conditionnel, du stimulus inconditionnel, ou des éléments du contexte d'apprentissage étaient capables d'améliorer la performance de rétention perturbée par un traitement amnésiant (Hars, 1980; Lewis, 1969; Spear, 1978). Ces années ont conduit au courant « consolidationniste » largement majoritaire, prônant une stabilisation progressive de la trace, nécessitant la mise en jeu de voies de signalisation, associées à des synthèses de protéine, et la voie « anticonsolidationniste », largement minoritaire, prônant une stabilisation rapide de la trace et assimilant les « amnésies » à des difficultés de rappel (Miller *et al*, 1986).

Toujours à la fin des années 60, d'autres études ont utilisé la réactivation mnésique pour montrer que la sensibilité d'un souvenir à un traitement amnésique ne se limite pas aux minutes qui suivent l'apprentissage, et qu'une perturbation pouvait être obtenue après plusieurs heures, voire plusieurs jours, si le traitement était précédé de l'exposition à un indice de rappel (Hars, 1980; Spear, 1978). Les auteurs proposent que la présentation du stimulus conditionnel provoque une réactivation de la trace qui se trouve alors placée dans un état comparable à celui atteint à la suite de l'apprentissage. Cette étude a conduit Lewis (1969, 1979) à proposer de distinguer deux états dans lesquels tout souvenir peut se trouver. L'état actif correspond à l'état du souvenir lors de son élaboration ou lorsqu'il est réactivé. L'état inactif correspond à l'état de la plupart de nos souvenirs qui, bien que présents, sont en dormance et ne sont donc pas utilisables immédiatement. Ce double état de la trace clairement établi et analysé dès la fin des années 60 n'a pas retenu l'attention des chercheurs. Ce n'est qu'en 2000 que ces données ont été réhabilitées par une série de travaux démontrant à nouveau la possibilité d'induire des perturbations de performance en appliquant des traitements amnésiants après la réactivation de souvenirs (Nader *et al*, 2000; Przybylski *et al*, 1999; Sara, 2000). Ces résultats relancent l'idée du double état de la trace. Un souvenir bien consolidé retrouve un état actif après sa réactivation ; cet état confère une fragilité au souvenir et il doit être à nouveau stabilisé pour pouvoir être conservé. Cette nouvelle période de consolidation que l'on nomme alors reconsolidation (Sara, 2000), est également soutenue par la synthèse de nouvelles protéines. Ces travaux, contrairement à la première vague de la fin des années 60, ont eu un retentissement considérable et le nombre d'articles sur

consolidation, reconsolidation, et sur leurs bases moléculaires et cellulaires a spectaculairement augmenté (voir Alberini, 2011; Nader and Hardt, 2009; Riccio *et al*, 2003; Sara and Hars, 2006) (Figure 12).

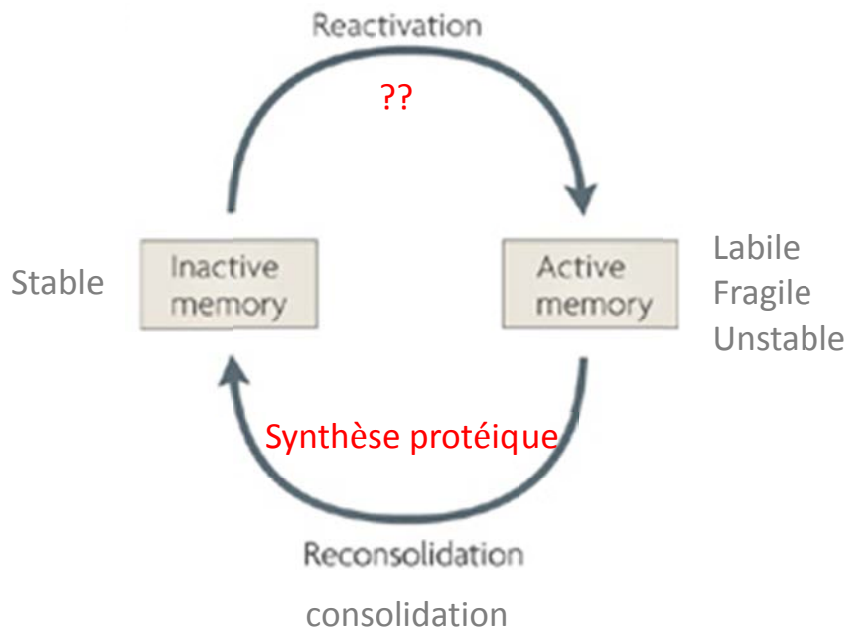


Figure 12 : schématisation des deux états possibles des souvenirs (active/inactive) ainsi que leurs caractéristiques respectives. La phase permettant le passage de l'état inactif à l'état actif s'appelle la réactivation, la phase qui permet le passage de l'état actif à l'état inactif s'appelle la consolidation/reconsolidation et elle met en jeu des synthèses protéiques. D'après Nader et Hardt, 2009.

Curieusement, malgré cette attention nouvelle sur la réactivation, les projecteurs sont restés largement centrés sur les étapes de consolidation et de reconsolidation, avec peu d'intérêts pour la phase de réactivation qui constitue pourtant une étape clef au cours de laquelle le souvenir passe d'un état inactif à un état actif. Seules quelques études nous permettent d'éclairer cette phase encore très mal explorée.

III.1.2) Dynamique de la réactivation mnésique

III.1.2.1) Nature des indices

La réactivation de la trace mnésique, permettant de replacer un souvenir dans un état actif, est obtenue expérimentalement en exposant le sujet à des indices qui sont spécifiques de ce souvenir, que l'on appelle également indices de récupération ou indices de rappel.

La nature des indices est basée sur ceux présents lors de l'élaboration du souvenir. Généralement on distingue des indices contextuels (la pièce expérimentale, une partie de

l'appareillage, odeurs...), des indices liés au souvenir cible, comme le stimulus discriminatif ou conditionnel ou inconditionnel (le renforcement), des indices qui replacent le sujet dans le même état interne que celui présent lors de l'apprentissage (peur, faim, drogue..). Les données obtenues dans l'équipe suggèrent que la nature des indices les plus efficaces pour réactiver la trace dépend de la durée de l'intervalle de rétention. Peu après l'apprentissage, les indices les plus efficaces sont spécifiques : le stimulus conditionnel ou le stimulus inconditionnel, alors que longtemps après l'apprentissage il semble que ce soit les indices plus globaux, comme les indices contextuels, qui soient les plus efficaces (Gisquet-Verrier *et al*, 1989). Cette modulation de l'efficacité des indices semble identique que la tâche soit aversive ou appétitive.

III.1.2.2) Effet de l'exposition aux indices de rappel

Dans certaines études, l'exposition à un indice, notamment l'exposition à un son préalablement associé à un choc électrique, entraîne des réactions de peur, comme le freezing, qui montrent que l'animal a réactivé l'association son-choc électrique, suggérant au moins une réactivation partielle du souvenir initial (Nader *et al*, 2000). Cependant des facilitations de performance de rétention peuvent également être obtenues sans modification visible du comportement de l'animal pendant l'exposition aux indices de rappel. Dans ce cas, la réactivation est inférée à partir des effets obtenus sur la performance de rétention et on parle alors de réactivation implicite (Deweer and Sara, 1985). A la fin des années 60, ce manque d'arguments directs démontrant la réactivation a permis de d'écarter cette interprétation qui allait à l'encontre de l'hypothèse de la consolidation et de proposer que l'exposition aux indices permettait de renforcer l'apprentissage initial ou d'augmenter la motivation (voir plus récemment Nader and Hardt, 2009).

L'exposition à des indices de rappel permet, dans certaines circonstances, d'augmenter la performance de rétention. Ces effets ont été mis en évidence à la suite de perturbations de la performance, soit induites par des traitements particuliers, notamment des agents dits amnésiants (électrochocs, hypoxie, anesthésie, hypothermie... ; voir Gisquet-Verrier, 2009), soit après des perturbations spontanées de performance, comme l'oubli à long terme (Miller *et al*, 1986; Sara, 2000). Certaines études ont également montré des facilitations de performance sans qu'il n'y ait de perturbation de performance (Gisquet-Verrier, 2009). Ces effets facilitateurs sont généralement obtenus lorsque l'apprentissage n'est que partiellement acquis. L'effet facilitateur des indices de rappel sur les performances de rétention a été mis en

évidence chez de très nombreuses espèces : rongeurs, oiseaux, poissons...., et après des apprentissages variés, non seulement aversifs, mais aussi appétitifs (Hars, 1980).

L'exposition à des indices de rappel s'accompagne d'un certain nombre de modifications centrales. Le placement d'un animal dans une boîte dans laquelle il a préalablement reçu un choc électrique s'accompagne souvent de réponses similaires à celles recueillies lors de la présentation du choc lui-même, comme l'expression de *c-fos* dans le locus coeruleus (Beck and Fibiger, 1995), des augmentations d'activité dans les cellules du locus (Sara and Segal, 1991), des augmentations d'un métabolite de la noradrénaline (le MHPG) ou de noradrénaline dans le cortex préfrontal (Feenstra, 2000; Goldstein *et al*, 1996). Quelques études rapportent des augmentations de l'activité noradrénergique similaires après exposition à des stimuli associés à des renforcements positifs dans le locus coeruleus (Sara and Segal, 1991), dans les bulbes olfactifs (Brennan *et al*, 1998) et dans le cortex préfrontal (Feenstra, 2000).

La plupart des études sur la reconsolidation ont adopté des apprentissages de type son-choc, montrant des augmentations de freezing lors de la présentation ultérieure du son, permettant d'objectiver la réactivation du souvenir initial, et ont utilisé des inhibiteurs de synthèse protéique administrés le plus souvent en intracérébral. Ainsi depuis les années 2000, il est admis que l'exposition à des indices de rappel puisse induire une réactivation, mais il est toujours préférable de pouvoir enregistrer une modification du comportement, pendant cette réactivation, ce qui restreint les conditions expérimentales utilisables.

III.1.2.3) Bases neurobiologiques de la réactivation mnésique

Très peu d'études se sont, jusqu'à présent, intéressées aux circuits sous tendant la réactivation mnésique à partir de la présentation d'indice de rappel.

Depuis le développement de l'imagerie cérébrale, on a cependant quelques données obtenues chez l'homme. L'exposition à des indices visuels évoquant la peur induit une activation d'un réseau subcortical (colliculus supérieur et noyau pulvinar du thalamus) conduisant à l'activation de l'amygdale et entraînant un réseau cortical incluant le cortex cingulaire antérieur, et l'insula (Ohman, 2005). L'exposition à des stimuli plaisants, comme des stimuli sexuels, entraîne également une activation de l'amygdale associée au cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire, pariétal et insulaire (Bühler *et al*, 2008; Redouté *et al*, 2005). Aucune activation de l'hippocampe n'est rapportée dans ces études ce qui corrobore les données obtenues chez des sujets amnésiques avec atteintes hippocampiques montrant des améliorations de performance après présentation d'indices de rappel (Warrington and

Weiskrantz, 1968). Ces études suggèrent que la réactivation repose sur un circuit impliquant amygdale, cortex préfrontal et insulaire (Figure 13).

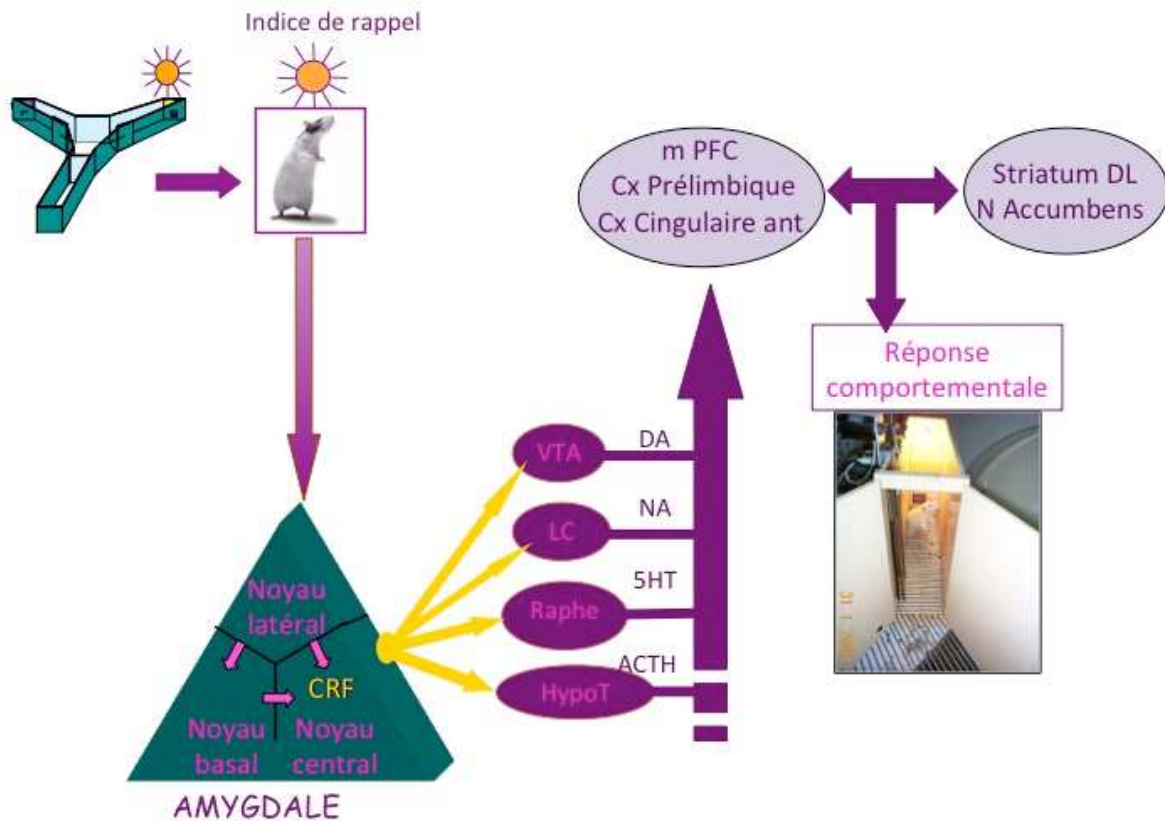


Figure 13 : Schéma hypothétique de la réactivation mnésique induite par la présentation d'un indice de rappel. L'indice de rappel visuel va activer le noyau latéral de l'amygdale après un relai thalamique. Par des connexions CRF dépendantes issues du noyau central de l'amygdale, plusieurs systèmes de neuromodulation sont activés. Le cortex préfrontal médian reçoit un afflux de neuromédiateurs qui va induire un éveil attentionnel qui va permettre la réactivation du souvenir. Grâce aux interactions entre préfrontal et striatum, le rappel de la réponse comportementale est facilité. D'après Gisquet-Verrier, 2009

Les études réalisées au sein de l'équipe sur des rats entraînés dans une épreuve de discrimination lumineuse en situation aversive, révèlent que des lésions de l'hippocampe n'affectent pas la réactivation mnésique (Gisquet-Verrier and Schenk, 1994). Les effets facilitateurs des indices de rappel sont bloqués après des lésions du cortex préfrontal médian, du striatum dorso-lateral, des stimulations de l'amygdale (Baker *et al*, 1981) ainsi que par l'inhibition de la libération des hormones de stress (Botreau *et al*, 2004; Gisquet-Verrier, 2009; Gisquet-Verrier *et al*, 2004). Grâce à une étude en imagerie ex-vivo, par autoradiographie, il a été montré que l'exposition à un indice de rappel induit des activations

d'un nombre restreint de structures cérébrales dont plusieurs noyaux de l'amygdale (le central le latéral et le basal), deux noyaux de l'hypothalamus (l'antérieur et le suprachiasmatique), le noyau accumbens, le septum médian et le cortex insulaire (Boujabit *et al*, 2003). Ces données confirment quelques données d'imagerie *ex vivo* montrant des augmentations de métabolisme dans l'amygdale et dans l'hypothalamus, mais pas dans l'hippocampe (voir Feenstra, 2000).

Les données de la littérature, ainsi que l'ensemble des données de l'équipe, ont permis de proposer que la réactivation mnésique s'accompagne de l'activation d'un circuit impliquant l'amygdale, le cortex préfrontal, le striatum et l'axe hypothalamo-hypophysaire, ainsi que la libération de neuromédiateur comme la noradrénaline.

Les données obtenues avec une épreuve de discrimination lumineuse en situation d'évitement ont été partiellement répliquées en utilisant une version appétitive de la tâche, dans laquelle le rat est entraîné à rejoindre le compartiment lumineux afin d'obtenir une boulette de nourriture. Dans ces conditions, il a été montré que l'exposition aux indices de rappel peut faciliter la performance de rétention dans les mêmes conditions que celles décrites dans la version aversive (Gisquet-Verrier, 2009). Nous avons également montré que des traitements capables de perturber la réactivation mnésique dans la tâche aversive, avaient les mêmes effets dans la version appétitive de cette même tâche. C'est notamment le cas de l'antagoniste du récepteur CRF R1, le CP 154,526, qui empêche la synthèse d'ACTH. Délivré avant l'exposition à un indice de rappel efficace sur le comportement, cet antagoniste bloque les effets facilitateurs de l'exposition au stimulus discriminatif dans la version aversive et dans la version appétitive de notre discrimination lumineuse (Gisquet-Verrier, 2009). Ces données montrent l'implication de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans les processus de réactivation mnésique et suggèrent que ces processus sont comparables, que la tâche soit aversive ou appétitive.

Les quelques données obtenues chez l'homme et chez l'animal suggèrent que la réactivation mnésique est un processus implicite, automatique largement basé sur la valence émotionnelle des indices de rappel, qui met en jeu un circuit amygdalo-préfronto-striatal, sans participation de l'hippocampe et impliquant largement des neuromodulateurs.

III.1.2.4) Bases cellulaires et moléculaires de la réactivation mnésique

Les auteurs travaillant sur la consolidation et la reconsolidation ne portent généralement pas d'intérêt spécifique pour cette phase de réactivation si ce n'est pour dire qu'une fois réactivée, la trace se trouve dans un état de fragilité, de vulnérabilité. Réactivé, le souvenir redevient sensible à des agents perturbateurs comme les agents dits amnésiants et notamment aux

inhibiteurs de synthèse protéique, tout comme ils le sont pendant la phase de consolidation (Nader and Hardt, 2009). Après la réactivation, la synthèse de nouvelles protéines semble donc nécessaire à la re-stabilisation du souvenir. Assez récemment, certains auteurs ont proposé que la réactivation pourrait être sous-tendue par un processus inverse de celui de la consolidation. Alors que la consolidation implique une synthèse de protéine, la réactivation serait sous-tendue par une dégradation de protéines (Artinian *et al*, 2008; Lee *et al*, 2008).

Ces auteurs suggèrent que c'est la dégradation de protéine, par le système proteasome-ubiquitine, qui rendrait le souvenir instable, permettant l'incorporation de nouvelles informations. C'est la raison pour laquelle, une synthèse de protéine serait à nouveau nécessaire après cette phase pour re-stabiliser le souvenir modifié. L'inhibition de cette dégradation dans l'hippocampe après réactivation d'une mémoire de peur contextuelle empêche la trace de devenir fragile, la rendant insensible aux inhibiteurs de synthèse protéique. D'après ces auteurs, la dégradation de protéine induit par le système proteasome-ubiquitine constituerait un mécanisme de plasticité qui serait indispensable pour la mémoire et notamment pour l'intégration de nouvelles informations, la réactualisation des souvenirs et sa réorganisation (Kaang and Choi, 2011; Lee, 2010; Reis *et al*, 2013). Ces premières données n'ont cependant suscité qu'un courant de recherche restreint.

III.1.3). Rôles de la réactivation mnésique

Comme nous l'avons souligné, la réactivation mnésique permet la transformation d'un souvenir d'un état inactif à un état actif. La réactivation constitue donc la première étape du rappel mnésique, avec lequel elle ne doit pas être confondue, puisque la réactivation peut se faire sans qu'il y ait restitution de l'information. Il semble clairement établi que la réactivation facilite la performance de rétention, surtout lorsque le rappel de l'information est perturbé, soit par l'administration d'un traitement, soit par un intervalle temporel particulier comme l'oubli à long terme. Les études de l'équipe ont également montré qu'une facilitation de performance pouvait également être obtenue sans qu'il n'y ait de perturbation explicite de la performance de rétention. Un des rôles possibles de la réactivation serait donc de renforcer la mémoire, un effet plusieurs fois obtenu chez l'animal (Lee *et al*, 2008; Marin *et al*, 2010; Sara, 2000; Zhao *et al*, 2009) et plus récemment chez l'homme (Finn and Roediger, 2011). Il a été proposé que la réactivation permet également d'actualiser le souvenir (Alberini, 2011; Hupbach *et al*, 2007, 2008; Lee *et al*, 2008). Récemment, Gisquet-Verrier et Riccio (2012) indiquent de nombreux exemples montrant que la réactivation confère au souvenir un état de malléabilité qui permet d'insérer des informations diverses à l'intérieur de ce souvenir et donc

de le mettre à jour. Cependant, ces auteurs soulignent que les données s'accordent pour indiquer que l'intégration se fait très rapidement, sans nécessité d'une phase de reconsolidation. On voit que progressivement et surtout au cours de ces dernières années, l'intérêt pour la réactivation s'est accru et que l'on se dirige vers un consensus qui considère que la réactivation favorise le rappel des souvenirs et permet son actualisation.

III.2) Dysfonction de la réactivation mnésique

III.2.1) Relations entre réactivation mnésique et « restauration » de la dépendance aux drogues

Chez l'homme, le processus de rechute dans la dépendance aux drogues (ou restauration) est souvent provoqué par l'exposition à des informations liées à la drogue ou au contexte dans lequel la prise de drogue intervient. L'exposition à ces informations induit un désir de drogue (craving) qui s'accompagne, au niveau cérébral, de l'activation d'un certain nombre de structures cérébrales, notamment l'amygdale et le cortex préfrontal (voir Grant *et al*, 1996; See, 2002). Les sujets qui développent une dépendance aux drogues d'abus (15% des sujets exposés) relatent une hypersensibilité à ces indices qu'ils tentent d'éviter en période d'abstinence sous peine d'être confrontés à un désir de drogue tel qu'il leur est impossible de résister à la recherche du produit.

Ces données ont conduit à la mise au point de modèles animaux de la rechute dans la dépendance qui est la principale cause de la pérennisation de la pharmacodépendance chez l'homme. Les modèles animaux de la rechute, appelés procédure de « reinstatement » (restauration), consistent à faire acquérir une dépendance à la drogue en présence de stimuli sensoriels associés à sa prise (son, lumière), puis à éteindre la réponse comportementale conduisant à l'accès de la drogue. La rechute peut alors être provoquée de trois façons différentes : par l'exposition aux indices associés à la prise de drogue (stimulus conditionnels ou contextuels), à une faible injection de drogue (le stimulus inconditionnel) et par un stress (indice de rappel de l'état interne). Les données obtenues présentent une parenté étonnante avec les données obtenues avec les indices de rappel, en termes de structures et de processus mis en jeu (Gisquet-Verrier, 2009). Ces données, assorties du fait qu'une des caractéristiques des patients sevrés est l'évitement des indices (personnes ou lieux) ayant été associés à la prise de drogue, ont conduit à émettre l'hypothèse selon laquelle l'exposition à des stimuli anormalement intenses comme les drogues d'abus pouvait conduire à une hypersensibilité aux indices de rappel qui, par réactivation des souvenirs associés, se traduit par un désir de drogue irrépressible.

III.2.2) Relations entre réactivation mnésique et reviviscence après ESPT

Si l'exposition à des stimuli extrêmement positifs induit une hyper sensibilité aux indices de rappel, alors l'exposition à des stimuli anormalement aversifs, comme des traumatismes devrait conduire aux mêmes effets. Nous avons vu l'état de stress post traumatique se caractérise par des rappels récurrents de l'épisode traumatisant promus par des informations ayant un rapport avec l'épisode traumatique. Ces reviviscences sont très éprouvantes car elles replacent le sujet dans le même état de terreur que celui qu'il a ressenti lors du traumatisme. Pour éviter que ces reviviscences ne se produisent, les sujets préfèrent rester chez eux afin de limiter la rencontre d'indices de rappel du traumatisme. L'imagerie cérébrale a montré que ces réactivations s'accompagnent chez l'homme d'activations de l'amygdale et du cortex préfrontal (Liberzon *et al*, 1999; Newport and Nemeroff, 2000). Un certain nombre de modèles animaux reproduisent cette pathologie. Ces modèles sont basés sur l'administration de divers événements traumatisants et en particulier des chocs électriques intenses ou l'exposition à des prédateurs. La présentation ultérieure d'informations liées aux événements traumatisants (contextuels ou spécifiques) s'accompagne d'un certain nombre de réponses biologiques qui sont très comparables à celles observées chez l'homme comme des augmentations des taux d'ACTH, des activations de l'amygdale et du cortex préfrontal et une dérégulation du système noradrénergique. L'ESPT est donc une pathologie dans laquelle on retrouve une exposition à des événements extrêmes, qui se caractérise par une hypersensibilité aux indices de rappel et qui met en jeu un circuit cérébral présentant des similitudes avec ceux précédemment présentés. Ces données ont conduit l'équipe à faire l'hypothèse que cette pathologie pourrait également être due à un dysfonctionnement de la réactivation.

Une telle parenté entre les données que nous avons obtenues sur les indices de rappel et celles apportées par les littératures concernant l'addiction et l'ESPT suggère que des processus identiques pourraient sous tendre cette hypersensibilité aux indices de rappel commune aux deux pathologies. Dans les deux cas, l'exposition aux indices de rappel est à l'origine d'épisodes de reviviscences émotionnellement intenses qui entretiennent la pathologie des sujets et peuvent entraîner des rechutes après une période prolongée d'abstinence ou de rémission (Gisquet-Verrier, 2009).

III.3) Addiction et état de stress post-traumatique : les deux faces d'une même pièce ?

III.3.1) Addiction et EPST : quels points communs ?

L'addiction et l'ESPT sont deux pathologies bien distinctes, qui malgré leurs différences partagent un certain nombre de points communs :

- Dans les deux cas, l'origine de la pathologie est clairement identifiée, ce qui est rarement le cas dans les pathologies psychiatriques.
- Ces pathologies résultent de l'exposition à des stimuli extrêmes : très positifs (la drogue) chez les sujets dépendants et très négatifs (le traumatisme) chez les sujets souffrant d'ESPT.
- Elles ne se développent que chez une partie de la population exposée (8 à 25% ; Anthony *et al*, 1994; Kessler *et al*, 1995).
- Une fois les troubles installés, les symptômes perdurent dans le temps, les rechutes sont fréquentes tant après une amélioration des symptômes pour l'ESPT qu'après une abstinence prolongée pour l'addiction (O'Brien, 1997; Tarrier *et al*, 1999).
- Il existe une comorbidité importante entre ces deux pathologies, 40% des individus ESPT sont dépendants (Kessler *et al*, 1995), et le même pourcentage de sujets dépendants développent un ESPT (Stewart *et al*, 1998).
- Addiction et ESPT partagent également certains symptômes (voir DSM-5) comme une augmentation de l'anxiété, des troubles du sommeil, une perte d'intérêt pour des activités autrefois pratiquées, un émoussement affectif, un comportement irritable voire autodestructeur, une hyper-vigilance et une modification de la réponse de sursaut (Efferen *et al*, 2000), des troubles de la concentration, un isolement social ainsi qu'un défaut d'inhibition du comportement (Falconer *et al*, 2008; Kalivas and Volkow, 2005).
- Addiction et ESPT partagent également des facteurs de risques, comme la charge de stress supporté au cours de la vie, la tendance à ressentir des affects négatifs (comme le neuroticisme ; (Bramsen *et al*, 2000; Measelle *et al*, 2006) ou encore souffrir d'un autre trouble psychiatrique (Constans *et al*, 2012; Volkow, 2001), qui favorisent la survenue de ces deux pathologies. De plus, le polymorphisme du gène codant pour le récepteur D2 est associé à l'ESPT et à la dépendance aux drogues (Comings *et al*, 1991; Voisey *et al*, 2009) mais aussi à la comorbidité ESPT/dépendance à l'alcool (Young *et al*, 2002).
- Comme nous l'avons déjà indiqué, certaines structures cérébrales ainsi que certains systèmes de neuromodulation sont impliqués dans ces deux pathologies. L'hyperactivité du système noradrénergique, évidente pour l'ESPT, est aussi évoquée pour la dépendance aux drogues (Southwick *et al*, 1999; Weinshenker and Schroeder, 2007). De même, alors que la modification du système dopaminergique chez les individus dépendants n'est plus à démontrer, certaines données montrent que ce système est aussi affecté par l'ESPT (Yehuda *et al*, 1992; Young and Breslau, 2004). Enfin, l'axe corticotrope (de Jong and de Kloet, 2004;

Yehuda, 2001), le complexe amygdalien (Koob, 2009; Shin *et al*, 2004) et le cortex préfrontal (Goldstein and Volkow, 2011; Shin *et al*, 2004) sont altérés par l'ESPT et l'addiction.

- La parenté se retrouve également au niveau thérapeutique. Dans les deux cas, les antidépresseurs constituent le traitement le plus classique, souvent associé à des thérapies cognitivo-comportementales (Foa *et al*, 2005; McHugh *et al*, 2010). L'utilisation d'antagonistes du système noradrénergique semble prometteuse dans l'amélioration des symptômes de ces deux pathologies (Kampman *et al*, 2001; Southwick *et al*, 1999). Néanmoins, il faut souligner que pour l'addiction et l'ESPT, aucune thérapie n'est réellement efficace et que si certaines approches produisent des améliorations, il est rare qu'elles soient définitives puisque comme nous l'avons déjà souligné, les rechutes sont extrêmement fréquentes.

- Nous avons déjà souligné la caractéristique commune et centrale entre l'ESPT et l'addiction qu'est l'hypersensibilité aux stimuli liés à la pathologie (Gisquet-Verrier, 2009). Les individus souffrant d'ESPT évitent les stimuli ou situations associés au traumatisme parce qu'ils induisent des reviviscences au cours desquelles le sujet revit le traumatisme avec une telle acuité qu'il entretient ainsi sa pathologie. On est d'ailleurs en droit de se demander si ce symptôme n'est pas la cause de tous les autres : augmentation de l'anxiété, troubles du sommeil, évitement des situations susceptibles de les conduire à des indices induisant ces reviviscences, émoussement social et hyper-vigilance. L'hypersensibilité aux indices est également fondamentale dans la symptomatologie générale de l'addiction. Les individus dépendants décrivent très bien le désir irrésistible et incontrôlable de drogue (ou craving) qui peut être induit par la présence de stimuli évoquant la prise de drogue (seringue, billet, petite cuillère, visage du dealer...) et la nécessité d'éviter de rencontrer ces indices. Dans les deux situations, les indices associés à l'événement peuvent précipiter les rechutes.

III.3.2) Hypothèses de mécanismes communs

Les caractéristiques de l'addiction et l'ESPT montrent bien que dans les deux cas, les événements liés à la prise de drogue ou au traumatisme prennent une importance considérable parce qu'ils induisent de façon intense des envies de drogues, ou replongent le sujet au cœur de son traumatisme. Notre équipe a donc formulé l'hypothèse selon laquelle l'hypersensibilité aux indices de rappel pourrait être la clef de ces deux pathologies qui seraient des pathologies de la mémoire. Tout se passe comme si ces indices de rappel réactivaient trop facilement les souvenirs auxquels ils étaient liés. Le circuit de la réactivation mnésique qui a été présenté précédemment, recouvre presque parfaitement le circuit de « la rechute » dans les processus d'addiction. Plusieurs études ont montré le rôle déterminant du cortex préfrontal dans le

processus de restauration et de réactivation. Il a été montré que des lésions sélectives du cortex prélimbique et du cortex cingulaire antérieur empêchent la reprise de recherche de cocaïne (Weissenborn *et al*, 1997). Des résultats comparables indiquant une réduction des processus de restauration de la dépendance ont été obtenus après des inactivations du cortex préfrontal médian (Franklin and Druhan, 2000; McLaughlin and See, 2003; See, 2002), ainsi qu'après l'infusion d'un antagoniste des récepteurs D1 au sein du cortex préfrontal (Sanchez *et al*, 2003). L'ensemble de ces données indique que le cortex préfrontal médian et tout particulièrement le cortex prélimbique est une structure critique dans les processus de rechute induite soit par les indices, par le stress ou par la drogue (Capriles *et al*, 2003). Parallèlement, l'équipe a montré que des lésions du cortex prélimbique et du cortex cingulaire antérieur sont capables de bloquer la réactivation mnésique induite par la présentation d'indices de rappel (Botreau *et al*, 2004) et que des effets comparables pouvaient être obtenus par l'injection d'un antagoniste des récepteurs D1 au niveau du cortex préfrontal (Lesburgères, 2005, mémoire M2 ; Gisquet-Verrier, 2009). Ces données mettent clairement en évidence le rôle du cortex préfrontal lors de la réactivation mnésique impliquant soit la drogue soit des renforcements classiques. De plus des études utilisant la microdialyse *in vivo* ou la voltamétrie ont établi que ce cortex préfrontal médian réagit en libérant des monoamines, dopamine et noradrénaline, lors de l'exposition des sujets à des événements saillants comme des stimuli inattendus, des stimuli sexuels, des stimuli conditionnels, de la drogue ou de la nourriture (pour revue voir Feenstra, 2000; Gisquet-Verrier, 2009). Tous ces résultats suggèrent qu'une hyper-réactivité aux indices de rappel devrait se traduire au niveau du cortex préfrontal et impliquer une augmentation de la libération de neuromédiateur.

III.3.3) L'hypothèse du découplage des systèmes monoaminergiques

En 2006, l'équipe de Tassin publie des données montrant qu'après quatre injections d'amphétamine, on observe une augmentation importante de la libération de noradrénaline et de sérotonine au sein du cortex préfrontal en réponse à une injection de drogue. Ces auteurs donnent des arguments démontrant que cette sensibilisation neurochimique résulte d'un découplage des systèmes monoaminergiques dû à leurs stimulations répétées par l'amphétamine (Lanteri *et al*, 2008; Salomon *et al*, 2006). Ce travail montrant une sensibilisation de la réponse à la drogue après des expositions répétées offrait un mécanisme physiologique possible pour l'hyper-réactivité aux indices de rappel induit par l'exposition aux drogues ou au traumatisme. Et nous en avons fait de ce mécanisme la seconde partie de notre hypothèse de travail.

Ainsi, nous proposons que l'exposition à des renforcements hors normes, soit trop positifs, comme de la drogue, ou trop négatifs, comme un traumatisme puisse induire un découplage des systèmes monoaminergiques, détectable au niveau du cortex préfrontal. Après le traumatisme, ou après les injections répétée aux drogues, l'exposition à un stimulus saillant lié à ces événements serait capable d'induire une augmentation de la libération de monoamine au sein du cortex préfrontal et de réactiver le souvenir associé. Cette réactivation conduirait le sujet à revivre son traumatisme, augmentant ainsi sa détresse, ou déclencherait un violent désir de drogue le conduisant à rechercher ce produit (rechute).

Objectifs de la thèse

Si ESPT et dépendance aux drogues sont des pathologies qui reposent toutes deux sur une dérégulation des mêmes processus, on doit s'attendre à ce que des résultats obtenus après l'application de drogues d'abus soient retrouvées après un ESPT et vice-versa. Pour les raisons que nous avons exposées précédemment, nous avons choisi le découplage entre le système sérotoninergique et noradrénergique, provoqué par l'exposition répétée à des drogues (Tassin, 2008), comme base physiologique possible de l'hypersensibilité aux indices.

Ces données montrent que le découplage des souris ayant reçu des injections répétées de drogue d'abus, est corrélé à (1) une sensibilisation comportementale mise en évidence par une augmentation de l'activité locomotrice en réponse d'une injection unique d'amphétamine délivrée ultérieurement et (2) une sensibilisation neurochimique se traduisant par une augmentation de la libération de noradrénaline au niveau du cortex préfrontal, en réponse à une injection unique d'amphétamine. De plus, il a été montré que si le système noradrénergique est bloqué pendant l'exposition aux drogues, le découplage ne se produit pas (Doucet *et al*, 2013).

Mon travail a consisté dans un premier temps à choisir un modèle animal d'ESPT chez le rat et à le valider. Nous avons choisi le Single Prolonged Stress (SPS ; Liberzon *et al*, 1997) comme modèle animal de l'ESPT puisqu'il est facilement reproductible (protocole standard) et qu'il induit de nombreux symptômes caractéristiques du trouble (Yamamoto *et al*, 2009). Pour valider ce protocole, nous avons étudié les conséquences comportementales du SPS, un mois après son induction, à travers une série de tests choisis pour mesurer des symptômes à ceux décrits après ESPT chez l'homme dans le DSM et qui ont déjà été démontré après SPS tels que l'anxiété, et une modification de la réponse de sursaut ainsi que la réponse de l'axe corticotrope et nous avons rechercher des symptômes qui ,bien que centraux dans la pathologie, n'ont pas encore été explorés chez l'animal, comme l'évitement d'indices liés au traumatisme, la réactivité à un indice lié au traumatisme (voir principalement l'Article 2 et dans une moindre mesure l'Article 1).

Une seconde étape s'est intéressée à la manifestation comportementale du découplage, et à consister à étudier la sensibilisation comportementale en réponse à une injection d'amphétamine, au terme d'un délai de 4, 15 et 90 jours après le SPS (Article 1). De plus, afin de vérifier l'implication du système noradrénergique dans la sensibilisation comportementale et dans les conséquences comportementales du SPS, les animaux ont été

injectés avec de la clonidine, un agoniste des récepteurs alpha-2, pendant le SPS (Voir Article 1).

Afin de renforcer les comparaisons entre ESPT et addiction, une troisième étape à consister à mesurer des symptômes de l'ESPT et la sensibilisation comportementale après des injections répétées d'amphétamine, en comparant deux protocoles d'injections, le premier semblable à celui utilisé par l'équipe de Tassin (une injection quotidienne pendant 4 jours) et le second mimant l'exposition au SPS (4 injections successives à 40 minutes d'intervalles). Pour renforcer l'idée de bases communes entre les deux pathologies, les conséquences comportementales d'un SPS chez des animaux sensibilisés ou non aux drogues ont été étudiées l'hypothèse sous-jacente étant que des rats déjà "découplés" par les injections de drogues montrent des symptômes plus marqués après un traumatisme que des rats seulement traumatisés. Enfin, si le découplage entraîne une hypersensibilité aux stimuli environnementaux associés à l'événement, l'exposition à des indices liés à la drogue ou au traumatisme devrait induire une libération de monoamine et entraîner une sensibilisation comportementale (voir Article 3).

RESULTATS

ARTICLE 1

Un stress traumatique induit une sensibilisation comportementale à long-terme dépendant du système noradrénergique : rôle des différences individuelles et similarité avec la dépendance aux drogues.

Ce premier article explore l'hypothèse selon laquelle la dépendance aux drogues et l'ESPT résultent d'un dysfonctionnement neurobiologique commun, pouvant entraîner une sensibilité accrue aux indices environnementaux expliquant les reviviscences caractérisant ces pathologies. Des travaux récents développés par, l'équipe de Jean-Pol Tassin montrent que l'exposition répétée aux drogues d'abus induit un découplage des systèmes monoaminergiques se traduisant par une sensibilisation comportementale et neurochimique qui pourrait rendre compte d'une hypersensibilité aux indices de rappel. Plus concrètement, cette équipe a montré que l'exposition aux drogues est suivie d'une augmentation de la libération de sérotonine et de noradrénaline corrélée à une augmentation de l'activité locomotrice, en réponse à une injection de psychostimulant (Lanteri *et al*, 2008; Salomon *et al*, 2006). Ces phénomènes semblent dépendre du système noradrénergique puisque l'inhibition de ce système par la clonidine (agoniste des autorécepteurs alpha-2) prévient la sensibilisation comportementale (Doucet *et al*, 2013).

Le but de cette étude est de donc déterminer si un modèle animal de l'ESPT peut induire une sensibilisation comportementale et si cette sensibilisation peut être prévenue par une inhibition du système noradrénergique lors de l'application du traumatisme. L'ESPT, comme l'addiction sont modulés par des caractéristiques individuelles et ne se manifestent que chez certains individus. Pour prendre en compte cette caractéristique, les rats ont été séparés sur la base de leur réactivité à la nouveauté, un trait connu pour jouer un rôle dans la sensibilité aux drogues, en High (HR) et Low Responders (LR) (Piazza *et al*, 1989). Puis ils ont été exposés ou non au Single Prolonged Stress (SPS : Contention + nage forcée+ malaise au CO₂) (Liberzon *et al*, 1997) avant de tester leur réponse locomotrice à une injection d'amphétamine.

Principaux résultats :

- Sur l'ensemble des animaux, on n'observe pas de différence entre les SPS et les contrôles (CTRL) sur leur activité locomotrice en réponse à une injection d'amphétamine.

- Lorsque les animaux sont séparés en HR et LR, une sensibilisation comportementale est obtenue chez les LR 15 et 90 jours après le SPS mais pas à 4 jours. Chez les HR, les SPS ont une activité moins importante que les CTRL à 15j et curieusement une activité moins importante que les SPS LR à 15 et 90j, suggérant que le traumatisme inverse le phénotype HR/LR en réponse à une injection d'amphétamine.
- Nos données montrent également que le SPS agit sur l'axe corticotrope et sur la réponse de sursaut
- L'injection de clonidine prévient la sensibilisation locomotrice des SPS LR et annule l'inversion du phénotype entre LR et HR. La clonidine abolit également les conséquences comportementales du SPS sur la réponse de sursaut.

Conclusion :

Ces données indiquent qu'un stress traumatique induit bien une sensibilisation comportementale qui persiste pendant plusieurs mois. Cette sensibilisation est cependant modulée par un trait impliqué dans la sensibilité aux drogues. Cette sensibilisation, ainsi que l'apparition de symptômes sont liées à la stimulation du système noradrénergique.

Ces premières données renforcent notre hypothèse d'une base physiologique commune entre addiction et ESPT.

Traumatic stress in rats induces noradrenergic-dependent long-term behavioral sensitization: role of individual differences and similarities with dependence on drugs of abuse

Daniel Toledano · Jean-Pol Tassin · Pascale Gisquet-Verrier

Received: 11 February 2013 / Accepted: 3 June 2013 / Published online: 29 June 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract

Rationale The aim of this paper is to provide evidence for the hypothesis that posttraumatic stress disorder (PTSD) and drug addiction rely on common processes.

Objective Our objective is to show that a noradrenergic-dependent behavioral sensitization occurs after the development of PTSD, in a way similar to that recently demonstrated after repeated drug injections.

Methods Rats classified into high and low responders to novelty (HR/LR) were subjected to a single prolonged stress (SPS). Cross-sensitization was evaluated after d-amphetamine injection (1.0 mg/kg) in a locomotor activity test given either 4, 15, or 90 days later. To determine the involvement of the noradrenergic system, rats were injected with the α_2 -receptor agonist, clonidine (20 μ g/kg), during the SPS. Subsequently, their auditory startle response (ASR) and cross-sensitization were assessed.

Results SPS affected both the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and the ASR, replicating some PTSD-like symptoms. Behavioral sensitization was found after 15, 21, and 90 days after the SPS in LR rats, and a behavioral desensitization in HR rats after 15 days. Clonidine delivered during the SPS

prevented the behavioral sensitization in LR rats, as well as the effects on ASR in HR and LR rats.

Conclusions Exposure to SPS is shown to affect behavior and induce a behavioral sensitization to d-amphetamine that is modulated by individual differences. Both of these effects depend on the noradrenergic system. Altogether, the present results (1) replicate findings obtained after repeated drug exposure and (2) strengthen our hypothesis of a common physiological basis between PTSD and drug addiction.

Keywords Posttraumatic stress disorder · Drug dependence · Behavioral sensitization · Uncoupling · Reactivity to novelty (HR-LR) · Noradrenaline

Introduction

While the relationships between stress and drug addiction have induced intense debate in the literature (see Sinha 2008, for a review), similarities between dependence on drugs of abuse and posttraumatic stress disorder (PTSD) have seldom been noted. Although these two pathologies result from different etiologies, they share many common characteristics. Both result from exposure to extreme events (very positive for drugs and very negative for PTSD) and develop only in 15–17 % of the exposed subjects (Kessler et al. 1995; Wagner and Anthony 2002). Both are characterized by a hypersensitivity to environmental stimuli related either to drug taking or to trauma. Exposure to these stimuli, acting as retrieval cues, induces vivid re-experiencing effects, which are responsible for the high rates of relapse characterizing these pathologies. All these elements, combined with the high frequency of co-morbidity (30–59 %) (Kessler et al. 1995; Stewart et al. 2000), suggest that a common process, possibly related to their hyper-reactivity to retrieval cues may underline these two pathologies (Gisquet-Verrier 2009).

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00213-013-3179-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

D. Toledano · P. Gisquet-Verrier (✉)
CNRS, Centre de Neurosciences Paris Sud, UMR 8195, Bât 446,
Université Paris Sud, 91405 Orsay Cedex, France
e-mail: pascale.gisquet@u-psud.fr

D. Toledano · P. Gisquet-Verrier
Université Paris-Sud, UMR 8195, 91405 Orsay, France

J.-P. Tassin
Laboratoire de Physiologie et de Physiopathologie des Maladies du
système Nerveux Central, CNRS UMR 7224, INSERM UMRS
952, Université Pierre et Marie Curie, 75005 Paris, France

Repeated administration of different drugs of abuse is known to induce behavioral sensitization characterized by increases in locomotor activity (Robinson and Berridge 1993). Recently, some of us reported that this behavioral sensitization was related to a neurochemical sensitization, characterized by increases in noradrenergic and serotonergic responses to psychostimulants (Lanteri et al. 2008; Salomon et al. 2006). It was then proposed that, with repeated exposures to drugs of abuse, the mutual inhibition that noradrenergic and serotonergic systems normally exert on one another vanishes, leading to an uncoupling of these systems that could be responsible for both types of sensitization (Tassin 2008). Very recently, it has been shown that blocking the activity of the noradrenergic neurons and the noradrenaline release during the amphetamine injections by a clonidine pretreatment (an α_2 -autoreceptor agonist) prevented the behavioral sensitization (Doucet et al. 2013).

In order to strengthen the parallel between PTSD and drug addiction, one aim of the present study was to determine whether PTSD can induce a behavioral sensitization, i.e., a cross-sensitization (Antelman et al. 1980). To test this possibility, rats were first separated into high and low responders on the basis of their reactivity to novelty, a measure known to influence the sensitivity to drugs of abuse (Piazza et al. 1989). Rats were then exposed to a widely used animal model of PTSD, the single prolonged stress (SPS; Liberzon et al. 1997), or to a control situation. Their locomotor activity, in response to an acute amphetamine injection (1 mg/kg), was investigated after intervals of 4, 15, or 90 days. A second aim was to test the role of the noradrenergic system on the SPS-induced behavioral sensitization and behavioral consequences (evaluated through the auditory startle response). To accomplish this clonidine (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) or saline was delivered in association with SPS.

Materials and methods

Animals

The subjects were male Sprague–Dawley rats (Charles River Laboratories, France) weighing 250–275 g upon arrival. The rats were housed in pairs under a 12-h light/dark cycle (light on at 0730 hours), with food and water available ad libitum during the whole duration of the experiment. They were habituated to the animal colony room at least 6 days prior to the start of the experiment. Rats were handled, numbered on their tail and weighed. All efforts were made to minimize the number of animals used and their discomfort. All experiments were approved by the ethic committee “Ile-de-France” Paris 1 (ethics approval number 2012-0004) and in accordance with the European Communities Council Directive (2010/63/EU, 22 September 2010).

Drugs

d-Amphetamine sulfate and clonidine hydrochloride (Sigma-Aldrich, Saint-Quentin-Fallavier, France) were dissolved in saline (0.9 %) before use.

Drug injection During the amphetamine tests, rats were injected with saline (0.9 %, 1 ml/kg, i.p.) or d-amphetamine (1 mg/kg/ml, i.p.; with the drug expressed as the weight of the salt) and immediately placed into the circular corridor. In experiment 2, in order to activate the inhibitory feedback of the noradrenergic system, SPS rats were injected twice either with clonidine (20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ml}$, i.p.) or saline. The first injection was administered 15 min before the beginning of restraint and the second just after a forced swim. In order to follow the same time procedure as the one use for SPS rats, control rats were also injected twice: 15 min before being handled and 140 min later.

Behavioral protocols

Animals were run in cohorts ($n=32$). In order to form homogeneous groups, rats were first evaluated for their basal level of anxiety, with the elevated plus maze test (see [Supplementary material](#)) and on the following day for their reactivity to novelty by studying their locomotor activity in a circular corridor.

Circular corridor locomotor activity tests

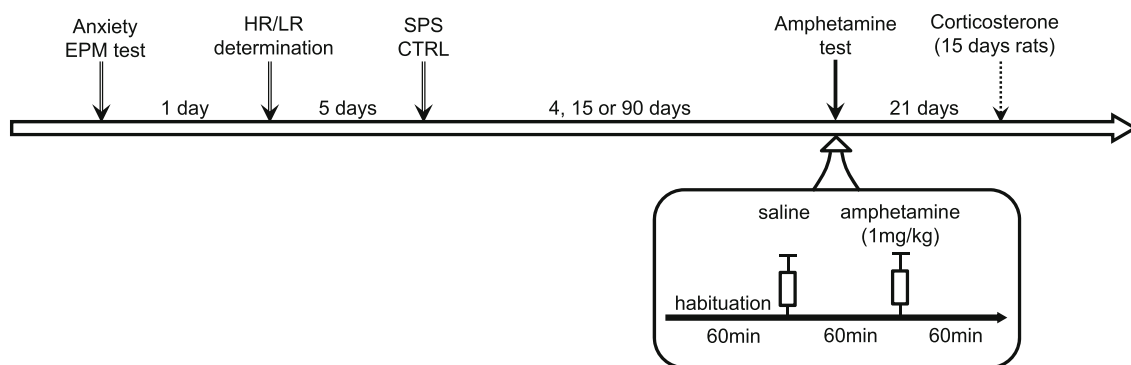
Determination of HR/LR individual differences Reactivity to a novel environment was determined when rats were placed for the first time in a circular corridor for 1 h in order to monitor their locomotor activity. Eight circular corridors (Imetronic, Pessac, France) were constructed of black Plexiglas side walls and stainless steel running platforms. The outside radius of the inner wall was 32 cm, while the inside radius of the outer wall was 60 cm, producing a circular running corridor of 14 cm. Four infrared beams were placed 5 cm above the floor, every 90°. The locomotor activity was counted when animals interrupted two successive beams and thus had traveled a quarter of the circular corridor. The number of quarter turns, recorded via a computer fitted with appropriate software, was used as an index of the locomotor activity. For each cohort, the median score of the total activity was determined on the basis of the activity scores obtained for each rat for a period of 1 h. The half of the animals below the median score were classified as low responders (LR) to novelty, and the other half, above the median score, constituted the high responders (HR). HR and LR rats were then divided into two matched groups on the basis of their level of anxiety, previously determined with the use of the elevated plus maze test (see [Supplementary material](#)) forming two HR and two LR subgroups, with one of each being subjected to the SPS procedure while the other served as control.

Amphetamine test The behavioral sensitization was determined during an “amphetamine test” taking place after varying time intervals following the SPS (Fig. 1). The locomotor activity in the circular corridor was recorded every 10 min, during three consecutive hours. During the first hour, spontaneous locomotor activity was recorded (habituation phase). Rats then received a saline injection, before being recorded during a second hour (saline phase). Finally, rats received a d-amphetamine injection (1 mg/kg, i.p.), before being recorded for a third hour (amphetamine phase).

Single prolonged stress The single prolonged stress (SPS) used in the present experiments was largely patterned after the method initially used by Liberzon et al. (1997). Rats were first individually restrained for two hours in a transparent conic plexiglas restriction container (21 × 7.5 cm) with a hole in the small end of the cone allowing rats to breath freely.

Immediately upon their removal, rats were individually placed in a water tank (57.5 cm of depth; 26.5 cm of diameter) filled two thirds from the bottom with water (25 °C) in such a way that rats were unable to rest by using their tail for support, for a 20-min forced swim. Each rat was then dried before being placed in a cage under a lamp for a 15-min rest. Finally, rats were enclosed in a small chamber (19.5 × 14 × 11.5 cm), saturated in CO₂ provided by dry ice (used in place of ether, prohibited by the French authorities), until loss of consciousness (about 45–50 s). They were then quickly removed and carefully observed until complete recovery before being returned to their home cage. Control rats (CTRL) were simply handled by the experimenter for 1.5 min in the colony room, on the SPS day. All rats remained undisturbed in their home cages until the amphetamine test (except in experiment 2 where rats had an *acoustic startle response* test occurring 15 days after SPS).

A Experiment 1



B Experiment 2

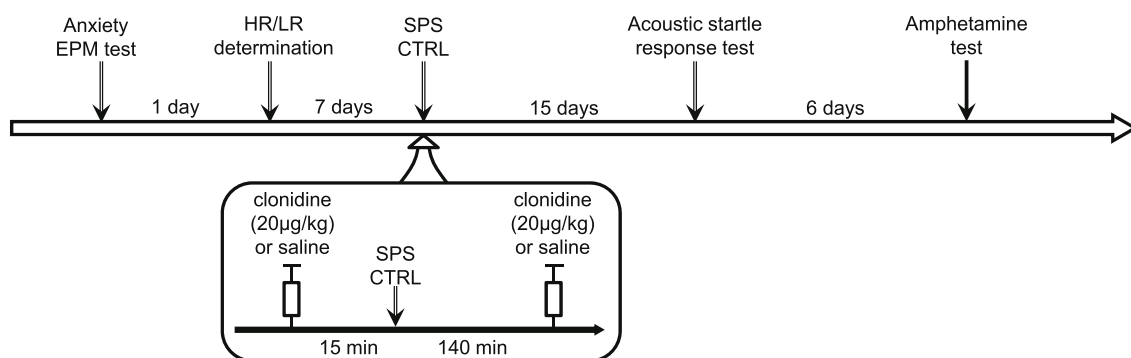


Fig. 1 a Timeline of general protocol used in experiment 1. Rats were first evaluated for their level of anxiety using the elevated plus maze (EPM) test. Each rat was then classified as either a high responder (*HR*) or low responder (*LR*) in the locomotor activity test and then exposed to the single prolonged stress procedure (*SPS*) or handled (*CTRL*). After a particular time interval (4, 15, or 90 days), rats were placed in the circular corridor for an “amphetamine test.” During this test, the locomotor activity was recorded during three 1-h periods: during an habituation period, after a saline injection (0.9 %, 1 ml/kg i.p.) and after a d-

amphetamine injection (1 mg/kg, i.p.). Finally, the plasma level of corticosterone during and after a restraint stress was determined in rats tested 15 days after the SPS. **b** Timeline of general protocol used in experiment 2. After the EPM and the locomotor activity test, rats received a saline (0.9 %, 1 ml/kg i.p.) or a clonidine injection (20 µg/kg, 1 ml/kg i.p.) 15 min before the beginning of the SPS or handling (*CTRL*) and 140 min thereafter. The acoustic startle response (*ASR*) was investigated 15 days after the SPS and an “amphetamine test” was performed after 21 days

Acoustic startle response

In experiment 2, the behavioral consequences of SPS were studied after 15 days with an acoustic startle response (ASR) paradigm (see [Supplementary material](#) for procedures).

Plasma corticosterone levels

At the end of experiment 1, 3 weeks after the last amphetamine test, plasma corticosterone levels were assessed in some rats before and after a restraint stress in order to investigate the effects of SPS on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis (see [Supplementary material](#))

Statistical analyses

Individual locomotor activity scores and ASR were analyzed with three-way analyses of variance (ANOVAs) with SPS/CTRL and LR/HR as between-group factors and duration of the test as a within-group factor. In experiment 2, the clonidine/saline treatment was considered as a third between-group factor. These analyses were completed by planned comparisons. When differences were clear, but restricted to a part of the test, ANOVA analyses were performed on that part of the 1-h test. All parameters were analyzed with contrast ANOVAs, using VAR3 software (Rouanet et al. 1990). Differences were considered significant when $p < 0.05$.

Results

Experiment 1: behavioral sensitization after SPS

Five days after the determination of HR/LR individual differences and basal level of anxiety (see [Supplementary material](#)), separate groups of rats were exposed (or not) to SPS and tested after a particular time interval (either 4, 15, or 90 days) for their locomotor activity during an amphetamine test. The test involved three consecutive 1-h phases: the habituation, saline (see [Supplementary material](#)), and amphetamine phases.

Four days after SPS

Control ($n=12$) and SPS ($n=12$) rats were divided into HR and LR rats: CTRL HR, $n=5$; CTRL LR, $n=7$; SPS HR, $n=7$; and SPS LR, $n=5$. During habituation, ANOVA indicated no effect of SPS ($F < 1$), a significant effect of HR/LR [$F(1, 20)=16.37, p < .0001$] and time [$F(5, 100)=35.51, p < .0001$], and no interaction between these different factors ($F_s < 1$). A significant difference was obtained between HR/LR in CTRL and SPS groups [$F(1, 10)=7.00, p=.025$ and $F(1, 10)=9.72, p=.01$, respectively; see Fig. 2a]. During the saline injection, results were identical to those depicted during habituation

phase (see [Supplementary material](#)). After the amphetamine injection, there was no effect of SPS ($F < 1$), but there was an effect of HR/LR, which was marginally significant and almost reached a significant level [$F(1, 20)=3.94, p=.058$], an effect of time [$F(5, 100)=7.66, p < .0001$] and no interaction between the different factors ($F_s < 1$). The difference between HR and LR rats (Fig. 2a) was significant only for CTRL rats [$F(1, 10)=5.10, p < 0.05$ for the 30 first minutes]. SPS tended to enhance the locomotor activity in LR rats, and to decrease it in HR rats, but these effects were not significant.

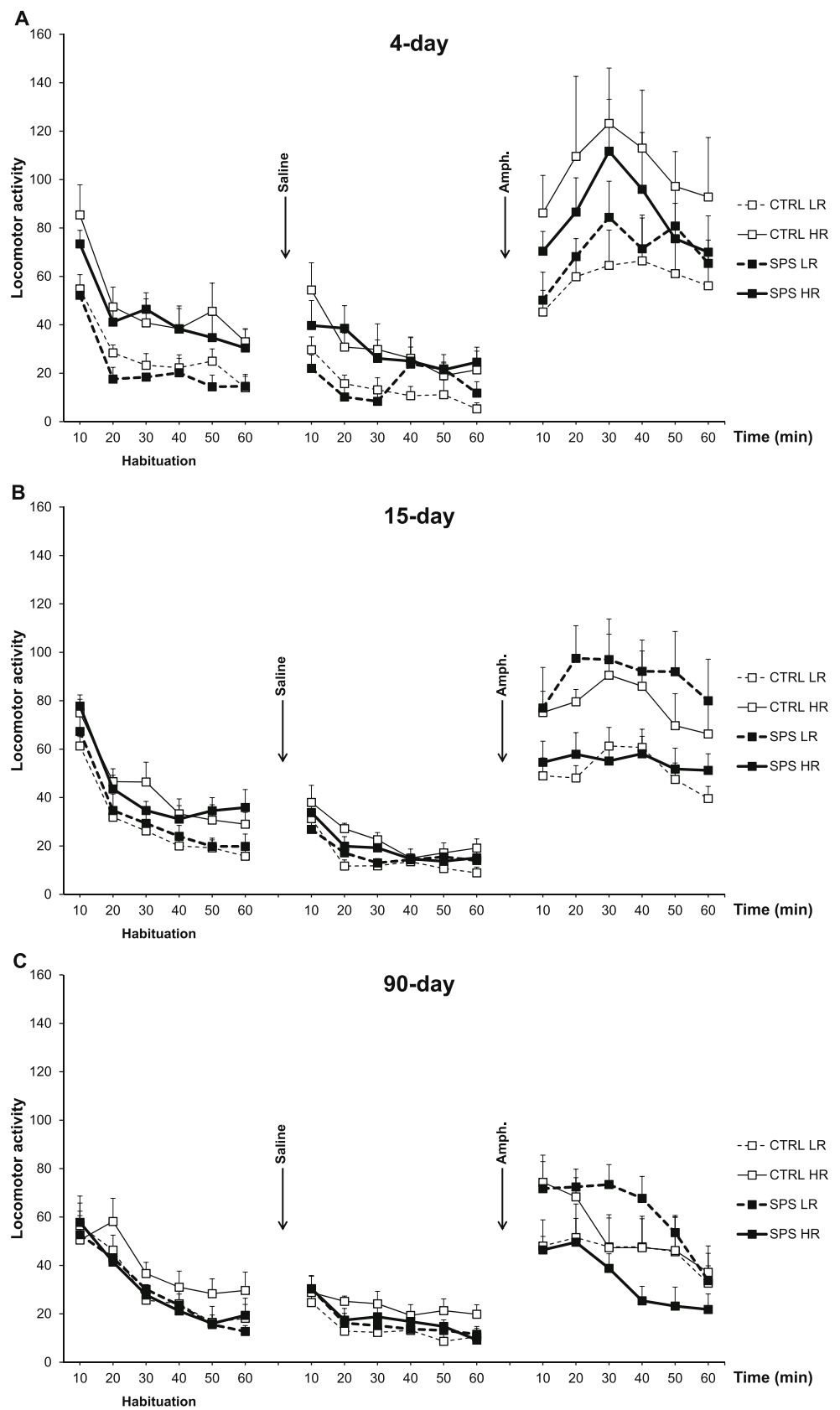
Fifteen days after SPS

Control ($n=17$) and SPS ($n=15$) rats were divided into groups representing HR and LR rats: CTRL HR, $n=7$; CTRL LR, $n=10$; SPS HR, $n=9$; and SPS LR, $n=6$. During habituation, there was no effect of SPS ($F < 1$), a significant effect of HR/LR [$F(1, 27)=9.02, p=.005$], an effect of time [$F(5, 135)=91.34, p < .0001$], and no interaction between the different factors. A significant effect of HR/LR was obtained only in CTRL rats [$F(1, 14)=7.88, p=.015$; Fig. 2b]. Results obtained after the saline injection mainly reproduced those obtained during habituation phase (see [Supplementary material](#)). After the amphetamine injection, there was no effect of SPS and HR/LR ($F_s < 1$), but there was an effect of time [$F(5, 140)=3.91, p=.0025$] and a significant SPS by HR/LR interaction [$F(1, 28)=13.24, p=.001$], indicating that LR and HR rats did not respond similarly in SPS and CTRL groups (Fig. 2b). In controls, HR rats exhibited higher locomotor activity than LR rats [$F(1, 15)=6.87, p=.02$], but in SPS groups, the opposite effect was obtained, with LR rats being significantly more active than HR rats [$F(1, 13)=6.32, p=.025$]. As a result, SPS induced a significant behavioral sensitization in LR rats [$F(1, 14)=9.24, p < .01$], and a significant “desensitization” in HR rats, which was significant when the first 50 min were considered [$F(1, 14)=4.92, p=.04$]. During the four supplementary amphetamine tests performed on consecutive days, the general pattern of results remained unchanged (see [Supplementary material](#)).

Plasma corticosterone levels

Three weeks after the last amphetamine injection, plasma corticosterone levels were measured in reaction to a 30-min restraint stress (see [Supplementary material](#)). Measures taken at the beginning of the stress, 30, 60, and 120 min later (Fig. 3a) indicated that the corticosterone reached its maximum level at the end of the restraint stress (30 min) and then progressively decreased thereafter. ANOVA analysis showed no effect of stress or HR/LR ($F_s < 1$) but an effect of time delay [$F(3, 87)=91.28, p < .0001$] and a stress by time interaction [$F(3, 87)=3.73, p=.015$]. Complementary analyses showed that SPS did not affect the basal level of corticosterone [$F(1, 29)=1.14, ns$] but had a significant effect at 120 min [$F(1,$

Fig. 2 Mean locomotor activity scores, expressed as the number of one-fourth turns in a 10-min period, in HR and LR rats during the amphetamine test, administered 4, 15, or 90 days (a, b, and c, respectively), after SPS or handling (*CTRL*). Data are expressed as mean±standard error of the mean (SEM)



29)=5.41, $p=.025$], with SPS rats exhibiting corticosterone levels similar to their basal level [$F(1, 14)=1.81$, ns], while

CTRL rats still had levels significantly higher than their basal level [$F(1, 15)=10.75$, $p=.005$]. Such a stress-induced negative

feedback on the HPA axis accelerated in SPS rats was reproduced in HR and LR rats (Fig. 3b), but the difference between CTRL and SPS at 120 min was significant only for HR rats [$F(1, 14)=3.95, p<.004$].

Ninety days after SPS

Control ($n=12$) and SPS ($n=12$) rats were divided into HR and LR subgroups: CTRL HR, $n=6$; CTRL LR, $n=6$; SPS HR, $n=5$; and SPS LR, $n=7$. During habituation, ANOVA analyses indicated no effect of SPS and HR/LR ($F_s<1$), a significant effect of time [$F(5, 100)=45.57, p<.0001$] and no interaction between the different factors (Fig. 2c). There was no effect of HR/LR in either the SPS or CTRL conditions. During the saline injection, results were identical to those depicted during habituation phase (see [Supplementary material](#)). After the amphetamine injection, there was no effect of SPS ($F<1$), no effect of HR/LR [$F(1, 20)=1.47, ns$], but an effect of time [$F(5, 100)=10.70, p<.0001$] and a significant interaction between SPS and HR/LR [$F(1, 20)=4.73, p=.04$]. In CTRL groups, HR rats exhibited higher locomotor activity than LR rats, at least during the first 20 min of the test [$F(1,$

$10)=2.96, p=.11$]. However, in SPS groups, the opposite result was obtained, with LR rats demonstrating significantly higher locomotor activity than HR rats [$F(1, 10)=13.39, p<.005$]. As a consequence, SPS resulted in a behavioral sensitization for LR rats that reached a significant level during the first 40 min of the test [$F(1, 11)=5.75, p=.035$], and in a “desensitization” in HR rats, which, however, did not reach a significant level [$F(1, 9)=2.10, ns$].

Comparison of the results obtained 4, 15, and 90 days after SPS

Mean locomotor activity scores obtained in HR and LR rats in the previous series of experiments have been summarized and compared. During the determination of the individual differences (Fig. 4), the activity levels demonstrated in HR and LR rats were rather similar among the three sets of experiments and indicated clear differences between HR and LR rats [$F(1, 68)=93.53, p<.001$]. During the habituation phase of the amphetamine test, groups of rats still behaved similarly in the three sets of experiments with a significant difference between HR and LR rats [$F(1, 67)=20.43, p<.001$]. In CTRL rats, HR/LR differences were obtained after 4 and 15 days but were no longer present after 90 days, while for SPS rats, the difference between HR/LR was only obtained at 4 days, suggesting that SPS may somehow reduce individual differences. As a result of the amphetamine injection, the locomotor activity significantly increased in all groups of rats ($.001<p<.03$). In response to a d-amphetamine injection, there was a significant difference among the experiments [$F(2, 68)=7.75, p=.001$], no effect of HR/LR ($F<1$) and strong interactions between HR/LR and SPS [$F(1, 68)=11.71; p=.001$]. In the CTRL group, HR rats were significantly more active than LR rats [$F(1, 35)=8.75, p=.005$], although the difference decreased over time, with HR rats progressively behaving more like LR rats. SPS largely modified this pattern of events, abolishing the difference between HR and LR rats at 4 days and reversing it after 15 and 90 days, with LR rats exhibiting higher locomotor activities than HR rats [4 days, $F<1$; 15 days, $F(1, 13)=6.33, p<.025$; 90 days, $F(1, 10)=13.39, p<.005$]. As a result, a behavioral sensitization was obtained when all LR rats were considered [$F(1, 35)=8.13, p<.001$], while HR rats exhibited a behavioral desensitization [$F(1, 33)=4.34, p<.05$].

Experiment 2: effects of clonidine on the startle response and behavioral sensitization

Rats ($n=53$), divided on the basis of their individual differences, were injected with saline or clonidine (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) shortly prior to the exposure to SPS or a control condition (SPS Sal HR, $n=7$ and SPS Sal LR, $n=6$; SPS Clo HR, $n=8$ and SPS Clo LR, $n=7$; CTRL Sal HR, $n=7$ and CTRL Sal LR, $n=6$; and CTRL Clo HR, $n=6$ and CTRL Clo LR, $n=6$). After 15 days, the

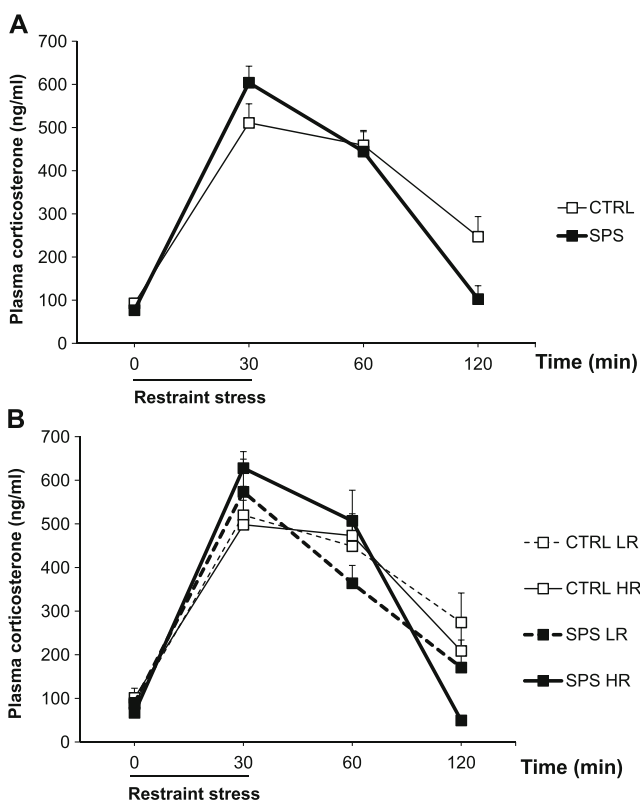


Fig. 3 Mean of plasma corticosterone levels (ng/ml; \pm SEM) obtained in reaction to a restraint stress **a** for the whole groups of rats and **b** when rats were divided in LR and HR. Plasma corticosterone levels were measured at the beginning (0 min) and at the end of the restraint stress (30 min), as well as at 60 and 120 min. These results showed that SPS rats had a faster return to basal levels than controls

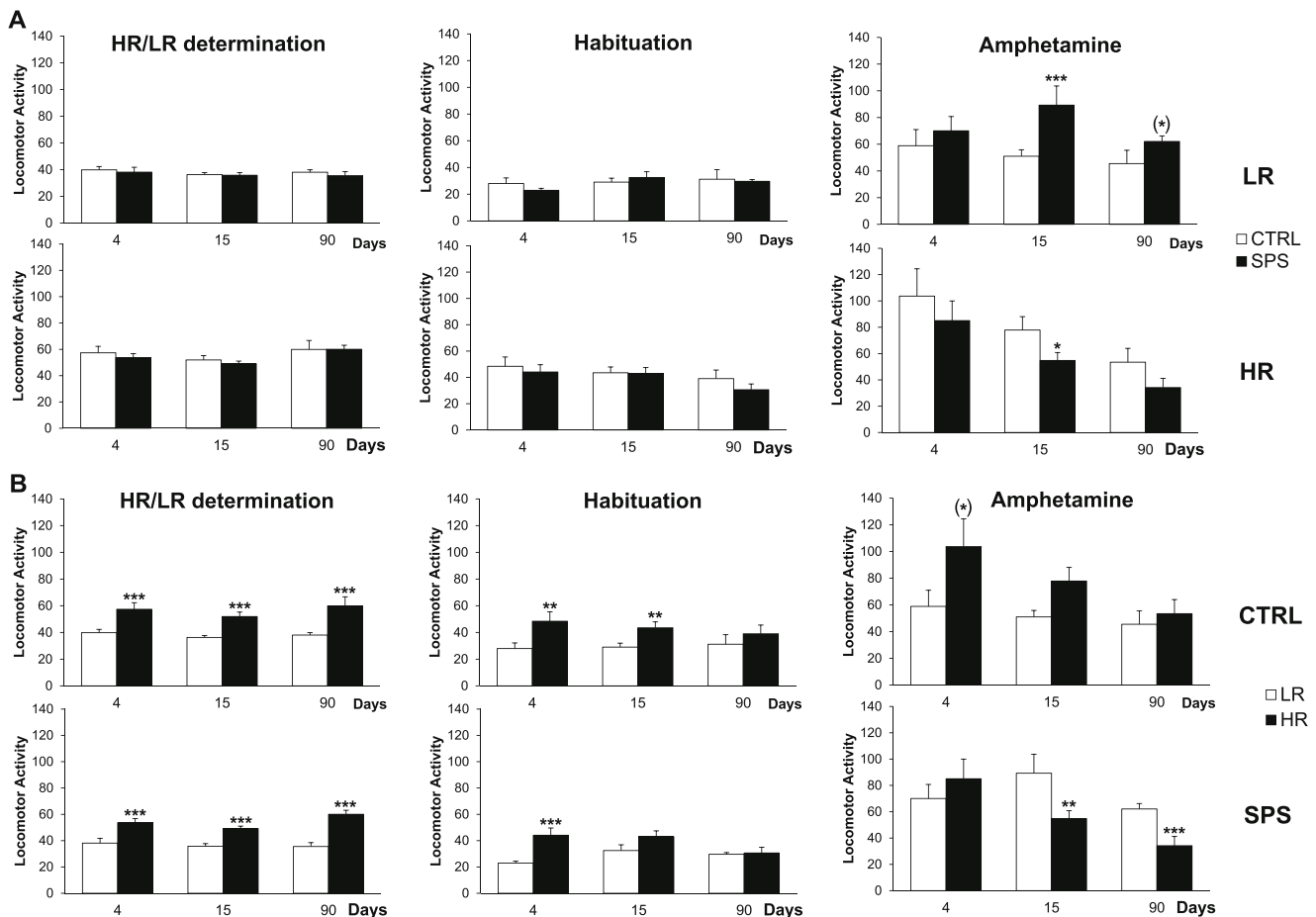


Fig. 4 Summary of the results obtained in Experiment 1, comparing **a** LR and HR rats and **b** CTRL and SPS rats. Mean of the locomotor activity scores (\pm SEM) obtained, for the different groups of rats tested either 4, 15, or 90 days after SPS, during the 1-h test for HR/LR determination, and for the habituation and amphetamine phases of the

amphetamine test. After the amphetamine injection, note in **a** that SPS increased the locomotor activity in LR rats and decreased it in HR rats and in **b** that in CTRL rats, HR were more active than LR rats, while in SPS rats the opposite tendency was obtained

auditory startle responses were tested (see [Supplementary material](#)). One week later, i.e., 21 days after SPS, all rats received an amphetamine test similar to the one performed in experiment 1.

Acoustic startle response

Because of technical problems, ASRs were obtained only on 44 of the 53 rats. ANOVA performed on the first five tones of the ASR test (Fig. 5) indicated no effect of SPS and HR/LR ($F_s < 1$) but a significant effect of treatment [$F(1, 36) = 4.25, p < .05$]. In addition, there was a significant SPS by treatment interaction [$F(1, 36) = 8.71, p = .005$], indicating that clonidine modulated the effects of SPS, and a significant interaction between three factors: SPS, HR/LR, and treatment [$F(1, 36) = 4.53, p = .04$], suggesting that clonidine exerted different effects in HR and LR rats.

In the saline condition, SPS decreased the ASR [$F(1, 17) = 4.17, p = .054$], an effect observed in both LR and HR rats, without, however, reaching a significance level [$F(1, 8) = 1.16, ns$ and $F(1, 9) = 3.38, p = .096$]. As illustrated on Fig. 5, clonidine

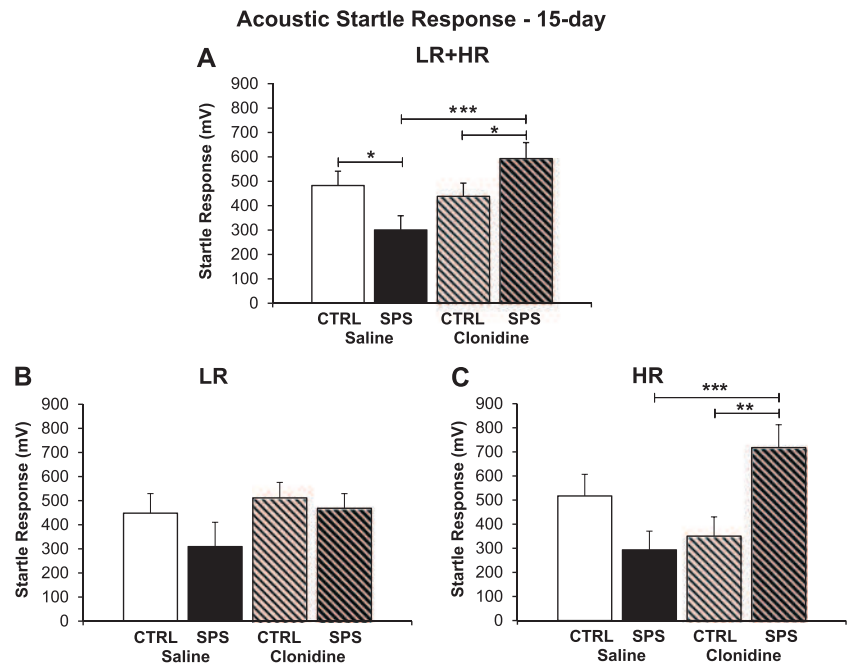
had no effect on ASR in CTRL rats, but significantly increased ASR in SPS rats [$F(1, 17) = 11.85, p < .005$]; this latter effect was significant in HR (mainly due to two rats exhibiting large ASR) but not in LR rats [$F(1, 9) = 11.32, p < .01$ and $F(1, 8) = 2.08, ns$, respectively].

In all, the present results indicated that SPS affected the ASR irrespective of HR/LR differences, and this effect was abolished when the noradrenergic system was blocked during SPS.

Behavioral sensitization 21 days after SPS

In this analysis, only control and SPS rats ($n = 26$) subjected to an amphetamine test administered after 21 days were considered. During the habituation phase, there was no effect of SPS ($F < 1$), a significant effect of HR/LR [$F(1, 20) = 23.63, p < .001$] and time [$F(5, 100) = 33.67, p < .0001$], with no interaction between the different factors. As illustrated in Fig. 6a, HR rats developed higher locomotor activity than LR rats, in CTRL and SPS groups [$F(1, 11) = 20.06, p = .001$ and $F(1, 9) = 6.49,$

Fig. 5 Mean amplitude (\pm SEM) of the acoustic startle response (ASR) obtained 15 days after SPS or handling (CTRL), in rats receiving saline (Sal; 0.9 %, 1 ml/kg, i.p.) or clonidine injections (Clo; 20 μ g/kg, 1 ml/kg, i.p.) during SPS or handling **a** when rats were considered altogether (LR+HR), **b** in LR rats, and **c** in HR rats. Note that clonidine delivered during SPS prevented the decrease in ASR.
 $*.05 > p > .025$; $**.025 > p > .01$; $***.01 > p > .001$



$p = .03$, respectively]. After the saline injection, results obtained mainly replicated those obtained during the habituation phase with a significant interaction between HR/LR and time (see [Supplementary material](#)). After the amphetamine injection, there was no effect of SPS [$F(1, 22) = 1.93$, ns], no effect of HR/LR ($F < 1$), but a significant effect of time [$F(5, 110) = 2.59$, $p < .03$] and a significant interaction between SPS, HR/LR, and time during the first 40 min after the amphetamine injection [$F(5, 110) = 4.72$, $p < .001$]. In the CTRL condition, HR rats were significantly more active than the LR during the first 20 min [$F(1, 11) = 4.91$, $p < .05$], while an opposite, but nonsignificant tendency was obtained in SPS groups. As a consequence, SPS resulted in a significant level of behavioral sensitization in LR rats during the first 40 min after the amphetamine injection [$F(1, 10) = 5.79$, $p = .04$].

Effects of clonidine treatment during the SPS

Effects of clonidine were analyzed on the eight different groups of experiment 2. ANOVA performed on the locomotor activity obtained in response to d-amphetamine indicated no effect of SPS, HR/LR, and treatment ($F_s < 1$), but an effect of time [$F(5, 225) = 76.90$, $p < .0001$] and a significant interaction between SPS, HR/LR, and treatment [$F(1, 45) = 3.84$, $p = .053$]. These analyses indicate that clonidine did not affect SPS and CTRL rats similarly when HR and LR individual difference were considered. When restricted to LR rats (Fig. 6b), ANOVA revealed that clonidine did not affect the locomotor activity in CTRL rats but significantly reduced the motor activity in SPS rats [$F(1, 11) = 4.89$, $p < .05$]. The same analysis in HR rats (Fig. 6c) showed that clonidine had no effect, either on CTRL or on SPS groups ($F_s < 1$).

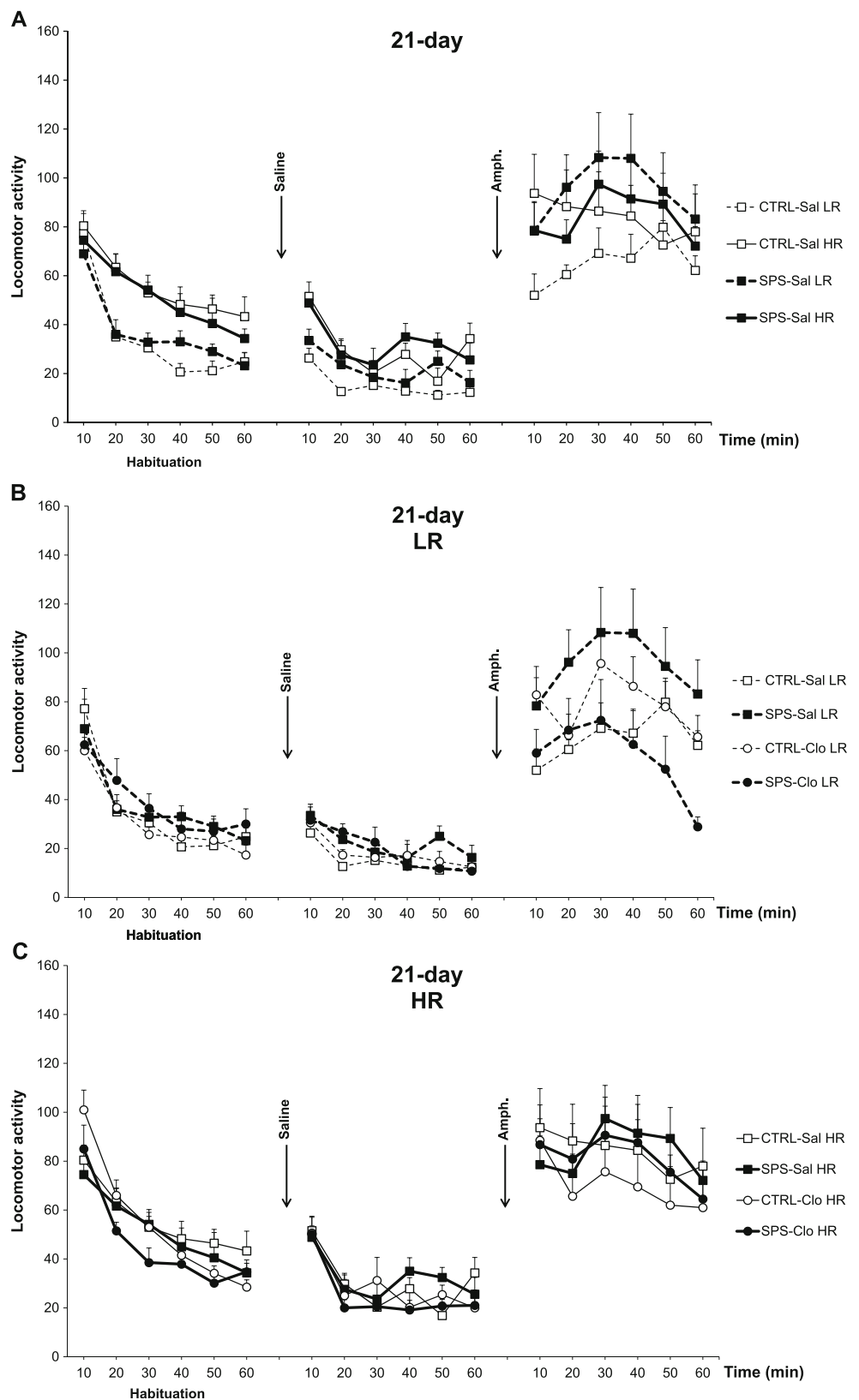
Altogether, these data indicate that the SPS-induced behavioral sensitization obtained in LR rats is antagonized by clonidine. At the same time, HR rats were neither affected by SPS nor by clonidine. As a result, HR/LR individual differences were abolished by SPS in saline rats but were preserved in SPS-exposed rats pretreated with clonidine [$F(1, 13) = 6.85$, $p = .02$ for the 10 last minutes].

Discussion

The present experiments show that a traumatic stress induces a behavioral sensitization in response to an amphetamine injection, a result also obtained after repeated drug injections (Tassin 2008). A behavioral sensitization was obtained in LR rats for time intervals longer than 4 days, while a behavioral desensitization was observed in HR rats 15 days after SPS. Concurrently, we showed that rats experiencing SPS had both physiological and behavioral consequences, with a more rapid negative feedback of the HPA axis than with control rats, as well as modified startle responses. Finally, our results indicate that blocking noradrenaline release by clonidine injections during SPS prevented both the behavioral sensitization of LR rats and the alteration of the auditory startle response, suggesting that both effects are related to stimulation of the noradrenergic system. In all, the present results strongly support our hypothesis that PTSD has consequences similar to repeated exposures to drugs of abuse.

Our experiments confirm that SPS is a severe traumatic experience, which has long-lasting consequences reproducing several major PTSD-like symptoms (see Yamamoto et al. 2009 for a review). First, the present results show that after a second brief stress, SPS rats (LR and HR) exhibited a more

Fig. 6 Mean locomotor activity scores (\pm SEM), expressed as the number of one-fourth turns in a 10-min period, in HR and LR rats during the amphetamine test given 21 days after SPS or handling (*CTRL*) **a** in saline rats, **b** in saline (*Sal*; 0.9 %, 1 ml/kg, i.p.) and clonidine (*Clo*; 20 μ g/kg, 1 ml/kg, i.p.) LR rats, and **c** in saline (*Sal*; 0.9 %, 1 ml/kg, i.p.) and clonidine (*Clo*; 20 μ g/kg, 1 ml/kg, i.p.) HR rats



rapid return of their plasma corticosterone to its basal level than control rats confirming previous data obtained after SPS (Kohda et al. 2007) and replicating data obtained with PTSD

patients (Yehuda 2001, 2009). Second, we found that SPS consequences needed more than 4 days to be observed, a result coherent with the fact that PTSD symptoms in humans

always take time before being expressed (Horesh et al. 2011). Moreover, SPS affected the acoustic startle response in all exposed rats (LR and HR), an effect reported earlier (Khan and Liberzon 2004; Kohda et al. 2007). The response to acoustic startle stimuli is also known to be affected in PTSD patients (DSM IV criterion B5 (American Psychiatric Association 2000); Orr et al. 1995). However, while the literature generally reports increases in ASR, our results show a significant decrease in ASR. In fact decreases in ASR after PTSD have been reported both in human (Klorman et al. 2003; Medina et al. 2001) and rats (Conti and Printz 2003; Gonzales et al. 2008), and it has been shown that stress may affect the startle amplitude with either increases and decreases, depending on experimental conditions such as handling or injection (Adamec et al. 2007). Interestingly, decreases in ASR have also been reported in rats after repeated exposures to d-amphetamine or cocaine (Adams et al. 2001; Gordon and Rosen 1999; Russig et al. 2003), strengthening the parallel that can be drawn between PTSD and drug dependence. The fact that increased negative feedback and decreases in ASR were obtained for both LR and HR rats suggests that the reactivity to novelty does not determine the rats' sensitivity to traumatic stress. Although the effects of SPS were evidenced on the overall population, they may only affect a part of the SPS-exposed rats, like for people exposed to trauma. Further investigations are currently being performed in our lab to investigate additional PTSD-like symptoms after SPS and define criteria to determine the percent of rats actually developing the PTSD-like pathology.

Here, we show that SPS is able to induce a cross-sensitization that was not detected at 4 days but was observed at 15 days and persisted for at least 3 months. This result shows that long-term cross-sensitizations (Antelman et al. 1980; Nikulina et al. 2004), generally not obtained after a single stress (Díaz-Otañez et al. 1997; de Jong et al. 2005), can be evidenced after a single but intense stress such as SPS. This finding replicates those obtained after repeated exposure to psychostimulants or opiate drugs, showing that sensitized responses to drugs can persist for many months after the last drug exposure (Hamamura et al. 1991; Robinson and Berridge 1993).

The present results, however, indicate that HR-LR individual differences interfered with this cross sensitization. As predicted, the locomotor activity in control rats was higher in HR than LR rats in response to a d-amphetamine injection (Hooks et al. 1991; Piazza et al. 1989). In contrast, in SPS-exposed rats, the difference between HR and LR rats was abolished after 4 and 21 days and even inverted after 15 and 90 days. After 15 days, SPS-exposed LR rats behaved like CTRL HR rats and SPS-exposed HR rats, like CTRL LR rats, indicating that SPS may reverse HR/LR phenotype. Differential effects on the behavioral sensitization obtained

for HR and LR rats have already been reported with other stressors and psychostimulants. Reduced differences between HR and LR rats, with LR rats increasing their locomotor activity in response to d-amphetamine up to the level of HR rats, have been reported after repeated social-defeat stress (Dietz et al. 2008), as well as after repeated amphetamine injections (Altooa et al. 2007; Piazza et al. 1989). A "behavioral desensitization" in HR rats, however, has never been reported up to now after exposures to stress but has already been observed after repeated amphetamine injections (Altooa et al. 2007; Scholl et al. 2009). In all, the present results showed that SPS reliably induced a behavioral sensitization in LR rats, while the behavioral "desensitization" in HR rats is far less replicable.

Due to our hypothesis of a common basis for PTSD and drug addiction, we investigated the involvement of the noradrenergic system in the behavioral sensitization resulting from exposure to SPS. We showed that inhibiting NE release by clonidine (an α_{2A} -AR agonist), during SPS, did not alter the locomotor activity in response to acute amphetamine in HR rats but did prevent the behavioral sensitization in LR rats. As a consequence, when pretreated with clonidine, SPS-exposed rats behave like control rats during the amphetamine test, with a higher locomotor response in HR than LR rats. This result supports an involvement of the noradrenergic system in the SPS-induced behavioral sensitization and replicates results that have recently been obtained with clonidine when delivered before repeated amphetamine injections (Doucet et al. 2013). In addition, clonidine prevented the decreasing effect of SPS on the acoustic startle response in LR and in HR rats, strengthening our view that SPS affects HR and LR rats similarly. However, 15 days after its injection, clonidine induced an unexpected increase in the startle response in HR rats, which was not obtained in LR rats. All these data demonstrate that the noradrenergic system plays a key role in the development of PTSD symptoms (Bremner et al. 1997; Kinzie and Leung 1989; O'Donnell et al. 2004; Southwick et al. 1999), while it differentially affects the development of behavioral sensitization induced by SPS in HR and LR rats.

It still remains unclear why SPS induced opposite tendencies in terms of behavioral sensitization in HR and LR rats. The decreased locomotor activity obtained in HR rats after 15 and 90 days does not seem to be due to the development of stereotypical responses, since additional daily amphetamine injections delivered after the 15-day test did not amplify this effect but produced a progressive increase of motor activity in SPS HR rats (see Fig. S2). This view is further supported by studies reporting decreases in locomotor activity in HR rats after repeated amphetamine treatments without observing any development of stereotypical responses (Altooa et al. 2007; Scholl et al. 2009). Higher responding to amphetamine has typically been associated with increased

dopaminergic activity in the terminal regions of the midbrain dopamine system, especially, the nucleus accumbens (Hooks et al. 1991; Piazza et al. 1991) and lower serotonin content in the medial prefrontal cortex (Thiel et al. 1999). The lack of behavioral sensitization in HR rats after repeated amphetamine administration (Altooa et al. 2007) and the abolishment of individual differences in behavioral responses to amphetamine after a social defeat stress (Dietz et al. 2008) have both been attributed to a downregulation of striatal D2 receptors. However, these effects might be the consequences rather than the origin of the treatments affecting the behavioral sensitization. The present results may thus be due to a differential regulation of the stress response in HR and LR rats, leading to opposite behavioral outcomes. Strong evidence indicates that prefrontal cortical noradrenaline has a pivotal role in the increased accumbal DA release induced by systemic amphetamine administration (Darracq et al. 1998). It has been shown that partial locus coeruleus denervation prevented both behavioral sensitization to amphetamine and striatal extracellular dopamine increase, suggesting that both might be causally related (Altooa et al. 2007). Stress and amphetamine injections are known to induce prefrontal cortical noradrenaline release (Florin et al. 1994; Nakane et al. 1994). As we have shown that in our conditions the noradrenergic system is still reactive after SPS in HR rats, since their locomotor activity continues to increase in response to repeated amphetamine after SPS (Fig. S2), we propose that the high level of stress provided by the SPS strongly activates the prefrontal–cortical noradrenergic transmission of HR rats. One possibility of such an intense stress could be the development of a desensitization of α 1b-adrenergic receptors responsible for the amphetamine-induced dopamine release in the nucleus accumbens (Auclair et al. 2002; Drouin et al. 2002; Ventura et al. 2003). In short, this desensitization would explain the decrease of locomotor activity observed in HR rats.

In conclusion, the present study provides new evidence highlighting the similarities between PTSD and the dependence on drugs of abuse. Indeed, the SPS induced a behavioral sensitization, modulated by individual differences to novelty that persist for several months, and relies on the noradrenergic system. Each of these points replicates previous findings obtained after exposure to drugs of abuse (Doucet et al. 2013; Lanteri et al. 2008; Piazza et al. 1989). We propose that exposure to extreme negative events, such as trauma, could induce a noradrenergic/serotonergic uncoupling similar to the one already demonstrated after exposures to extreme positive events, such as drug of abuse (Tassin 2008), that could account for the hyper-reactivity to significant environmental stimuli characterizing these pathologies. The present results constitute the first step supporting our hypothesis. Complementary studies investigating the possibility that SPS increases extracellular noradrenaline levels in the prefrontal cortex of SPS-exposed

HR and LR rats, replicating what has been obtained after drug of abuse (Tassin 2008), are now required.

Acknowledgments Daniel Toledano was supported by DGA/CNRS (Délégation générale de l'armement/Centre National de la recherche scientifique) PhD fellowship. We thank Pascale Veyrac and Nathalie Samson-Desvignes for the animal care, P. Ragot, A. Trad, and L. Ager for their assistance for the experimental studies and Prof DC Riccio for correcting the English text.

Conflict of interest The authors declare no conflict of interest.

References

- Adamec R, Muir C, Grimes M, Pearcey K (2007) Involvement of noradrenergic and corticoid receptors in the consolidation of the lasting anxiogenic effects of predator stress. *Behav Brain Res* 179:192–207
- Adams JU, Efferen TR, Duncan EJ, Rotrosen J (2001) Prepulse inhibition of the acoustic startle response in cocaine-withdrawn rats. *Pharmacol Biochem Behav* 68:753–759
- Altooa A, Eller M, Herm L et al (2007) Amphetamine-induced locomotion, behavioral sensitization to amphetamine, and striatal D2 receptor function in rats with high or low spontaneous exploratory activity: differences in the role of locus coeruleus. *Brain Res* 1131:138–148
- American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR. 943
- Antelman SM, Eichler AJ, Black CA, Kocan D (1980) Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization. *Science* (New York, NY) 207:329–331
- Auclair A, Cotecchia S, Glowinski J, Tassin J-P (2002) D-amphetamine fails to increase extracellular dopamine levels in mice lacking alpha 1b-adrenergic receptors: relationship between functional and nonfunctional dopamine release. *J Neurosci: Off J Soc Neurosci* 22:9150–9154
- Bremner JD, Innis RB, Ng CK et al (1997) Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of yohimbine administration in combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54:246–254
- Conti LH, Printz MP (2003) Rat strain-dependent effects of repeated stress on the acoustic startle response. *Behav Brain Res* 144:11–18
- Darracq L, Blanc G, Glowinski J, Tassin JP (1998) Importance of the noradrenaline-dopamine coupling in the locomotor activating effects of D-amphetamine. *J Neurosci: Off J Soc Neurosci* 18:2729–2739
- De Jong JG, Wasilewski M, Van der Vegt BJ et al (2005) A single social defeat induces short-lasting behavioral sensitization to amphetamine. *Physiol Behav* 83:805–811
- Díaz-Otañez CS, Capriles NR, Cancela LM (1997) D1 and D2 dopamine and opiate receptors are involved in the restraint stress-induced sensitization to the psychostimulant effects of amphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* 58:9–14
- Dietz DM, Dietz KC, Moore S et al (2008) Repeated social defeat stress-induced sensitization to the locomotor activating effects of d-amphetamine: role of individual differences. *Psychopharmacology* 198:51–62
- Doucet EL, Bobadilla A-C, Houades V, et al. (2013) Sustained impairment of α 2A-adrenergic autoreceptor signaling mediates neurochemical and behavioral sensitization to amphetamine. *Biol Psychiatry*. doi:10.1016/j.biopsych.2012.11.029
- Drouin C, Blanc G, Villégier A-S et al (2002) Critical role of alpha1-adrenergic receptors in acute and sensitized locomotor effects of D-

- amphetamine, cocaine, and GBR 12783: influence of preexposure conditions and pharmacological characteristics. *Synapse* (New York, NY) 43:51–61
- Florin SM, Kuczenski R, Segal DS (1994) Regional extracellular norepinephrine responses to amphetamine and cocaine and effects of clonidine pretreatment. *Brain Res* 654:53–62
- Gisquet-Verrier P (2009) Hypersensitivity to cue-elicited memory reactivation as a possible source for psychiatric pathologies such as relapse to drug addiction and post traumatic. In: Sylvie Granon (ed) Endophenotypes of psychiatric and neurodegenerative disorders in rodent models. Transworld Research Network, Kerala, pp 41–82
- Gonzales M, Garrett C, Chapman CD, Dess NK (2008) Stress-induced attenuation of acoustic startle in low-saccharin-consuming rats. *Biol Psychol* 79:193–199
- Gordon MK, Rosen JB (1999) Lasting effect of repeated cocaine administration on acoustic and fear-potentiated startle in rats. *Psychopharmacology* 144:1–7
- Hamamura T, Akiyama K, Akimoto K et al (1991) Co-administration of either a selective D1 or D2 dopamine antagonist with methamphetamine prevents methamphetamine-induced behavioral sensitization and neurochemical change, studied by in vivo intracerebral dialysis. *Brain Res* 546:40–46
- Hooks MS, Jones GH, Smith AD et al (1991) Response to novelty predicts the locomotor and nucleus accumbens dopamine response to cocaine. *Synapse* (New York, NY) 9:121–128
- Horesh D, Solomon Z, Zerach G, Ein-Dor T (2011) Delayed-onset PTSD among war veterans: the role of life events throughout the life cycle. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 46:863–870
- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E et al (1995) Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 52:1048–1060
- Khan S, Liberzon I (2004) Topiramate attenuates exaggerated acoustic startle in an animal model of PTSD. *Psychopharmacology* 172:225–229
- Kinzie JD, Leung P (1989) Clonidine in Cambodian patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 177:546–550
- Klorman R, Cicchetti D, Thatcher JE, Ison JR (2003) Acoustic startle in maltreated children. *J Abnorm Child Psychol* 31:359–370
- Kohda K, Harada K, Kato K et al (2007) Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. *Neuroscience* 148:22–33
- Lanteri C, Salomon L, Torrens Y et al (2008) Drugs of abuse specifically sensitize noradrenergic and serotonergic neurons via a non-dopaminergic mechanism. *Neuropsychopharmacol: Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 33:1724–1734
- Liberzon I, Krstov M, Young EA (1997) Stress–restress: effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology* 22:443–453
- Medina AM, Mejia VY, Schell AM et al (2001) Startle reactivity and PTSD symptoms in a community sample of women. *Psychiatry Res* 101:157–169
- Nakane H, Shimizu N, Hori T (1994) Stress-induced norepinephrine release in the rat prefrontal cortex measured by microdialysis. *Am J Physiol* 267:R1559–R1566
- Nikulina EM, Covington HE, Ganschow L et al (2004) Long-term behavioral and neuronal cross-sensitization to amphetamine induced by repeated brief social defeat stress: Fos in the ventral tegmental area and amygdala. *Neuroscience* 123:857–865
- O'Donnell T, Hegadoren KM, Coupland NC (2004) Noradrenergic mechanisms in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychobiology* 50:273–283
- Orr SP, Lasko NB, Shalev AY, Pitman RK (1995) Physiologic responses to loud tones in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 104:75–82
- Piazza PV, Deminière JM, Le Moal M, Simon H (1989) Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* (New York, NY) 245:1511–1513
- Piazza PV, Rougé-Pont F, Deminière JM et al (1991) Dopaminergic activity is reduced in the prefrontal cortex and increased in the nucleus accumbens of rats predisposed to develop amphetamine self-administration. *Brain Res* 567:169–174
- Robinson TE, Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18:247–291
- Rouanet H, Bernard J, Leroux B (1990) *Statistiques en sciences humaines: analyse inductive des données*. Dunot, Paris
- Russig H, Murphy CA, Feldon J (2003) Prepulse inhibition during withdrawal from an escalating dosage schedule of amphetamine. *Psychopharmacology* 169:340–353
- Salomon L, Lanteri C, Glowinski J, Tassin J-P (2006) Behavioral sensitization to amphetamine results from an uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:7476–7481
- Scholl JL, Feng N, Watt MJ et al (2009) Individual differences in amphetamine sensitization, behavior and central monoamines. *Physiol Behav* 96:493–504
- Sinha R (2008) Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Ann N Y Acad Sci* 1141:105–130
- Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A et al (1999) Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 46:1192–1204
- Stewart D, Gossop M, Marsden J, Strang J (2000) Variation between and within drug treatment modalities: data from the National Treatment Outcome Research Study (UK). *Eur Addict Res* 6:106–114
- Tassin J-P (2008) Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse. *Biochem Pharmacol* 75:85–97
- Thiel CM, Müller CP, Huston JP, Schwarting RK (1999) High versus low reactivity to a novel environment: behavioural, pharmacological and neurochemical assessments. *Neuroscience* 93:243–251
- Ventura R, Cabib S, Alcaro A et al (2003) Norepinephrine in the prefrontal cortex is critical for amphetamine-induced reward and mesoaccumbens dopamine release. *J Neurosci: Off J Soc Neurosci* 23:1879–1885
- Wagner FA, Anthony JC (2002) Into the world of illegal drug use: exposure opportunity and other mechanisms linking the use of alcohol, tobacco, marijuana, and cocaine. *Am J Epidemiol* 155:918–925
- Yamamoto S, Morinobu S, Takei S et al (2009) Single prolonged stress: toward an animal model of posttraumatic stress disorder. *Depression Anxiety* 26:1110–1117
- Yehuda R (2001) Biology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatr* 62(Suppl 1):41–46
- Yehuda R (2009) Status of glucocorticoid alterations in post-traumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1179:56–69

Supplementary Material

Psychopharmacology

Traumatic stress in rats induced

noradrenergic-dependent long-term behavioral sensitization:

role of individual differences and similarities with dependence on drugs of abuse

Daniel Toledano¹⁻², Jean-Pol Tassin³ and Pascale Gisquet-Verrier¹⁻²

¹CNRS, Centre de Neurosciences Paris-Sud, Université Paris-Sud UMR 8195,

F-91405 Orsay, France ;

²Université Paris-Sud, UMR 8195, Orsay, F-91405, France.

³Laboratoire de Physiologie et de Physiopathologie des Maladies du système Nerveux

Central, CNRS UMR 7224, INSERM UMRS 952, Université Pierre et Marie Curie

F-75005 Paris, France

Address correspondance to Pascale Gisquet-Verrier, PhD., Centre de Neurosciences Paris

Sud, UMR 8195, Bât 446, Université Paris Sud, 91405 Orsay Cedex, France ;

pascale.gisquet@u-psud.fr; fax 33-(0)1-69-15-77-26.

Supplementary materials and methods

Elevated Plus Maze test

In order to obtain homogeneous anxiety levels among groups, rats were first evaluated for their basal level of anxiety with an elevated plus maze test (EPM). The EPM apparatus constructed of black PVC was 60 cm above the floor and placed in a dimly lit room. Four arms (50 cm long and 11 cm wide, two open and two closed with 50 cm high walls, were arranged in a cross with two arms of the same type facing each other. At the start of the experiment the animal was placed in the center of the maze facing a closed arm. The software protocol was designed to register an entry from one area to another. An entry was defined as 80% of the animal's full body entering an area, while an exit was defined as 70% outside of the area. The time spent in each arm was recorded by an ANY-maze video system, which started after placement of the rat onto the center of the maze. At the end of a 5 min period, rats were returned to their home cages and the plus maze was cleaned with a 70% ethanol solution. The relative percentage of time spent in the open arms ($\text{time in the open arms} / (\text{time open arms} + \text{closed arms}) * 100$) was used as an index of anxiety (see Table S1).

Video tracking system

An ANY-maze™ (Stoelting Co, Wood Dale, USA) flexible video tracking system was used to automate testing in the elevated plus maze experiments. A video camera was placed above the apparatus and the information was relayed to the monitor in an adjoining room to score the behavior in real time.

Plasma corticosterone levels

Plasma corticosterone levels were determined 21 days after the last amphetamine test in the rats tested 15 days after SPS. Blood samplings were performed between 10 AM and 3 PM, i.e. at a period of time corresponding to the minimal levels of plasma corticosterone in male rats. The rats were placed in the restriction container for a 30 min period. Blood samples were taken immediately (basal), 30 min later, just before the end of the restraint stress, 60 and 120 min later. Blood was collected from the tail vein into tubes containing heparin and centrifuged at 5000 rpm for 15 min at 4°C. The resulting plasma was stored at -22°C. Plasma corticosterone was determined by radioimmunoassay, using Immuchem™ Double Antibody Corticosterone 125I RIA kit (MP Biomedicals, Orangeburg, NY) and following the procedure recommended by the manufacturer. Values were read from the standard curve and results were expressed as ng/mL of plasma.

Acoustic Startle Response (ASR)

In Experiment 2, ASR was determined in rats 15 days after SPS. Two startle chambers (Colombus instruments, Ohio, USA) were used. Each chamber (60X45X43cm) included a ventilated, sound-attenuated lighted box providing a 68dB background noise and contained a Plexiglas box (29X16.5X25cm) equipped with a speaker and fitted with a piezoelectric accelerometer. In order to restrict movements during the test, rats were placed in a wire mesh cage (13X20X8 cm) enclosed in the Plexiglas box. The ASR session began with a 5-min acclimation period, followed by a series of five white noises (1dB; 20 ms; 20 sec intersound interval) to define the baseline. Trials consisted of 30 consecutive presentations of 30 ms, 115 dB sounds, delivered over a 10-minute period with intersound intervals ranging from 16

to 24 sec. Each chamber was cleaned thoroughly with a 70% ethanol solution between tests. The startle response was obtained by subtracting the baseline (in grams) from the peak amplitude. Mean amplitude of ASR obtained during the first five trials was determined in each rat and served for statistical analyses (Figure 5).

Supplementary results

In the present study, rats were separated in LR and HR on the basis of their locomotor activities developed in the circular corridors and tested for their basal of anxiety with an EPM test. As indicated in Table S1, rats revealed relatively reliable activity scores and level of anxiety among the different sets of experiments, with HR rats being significantly more active than LR rats ($p < .001$). LR and HR rats, however, demonstrated similar level of anxiety, except for rats tested 15 days after the SPS for which LR rats tended to be more anxious than HR rats ($F(1, 29) = 2.53, p = .12$).

1. 4 days after SPS:

During HR/LR determination: ANOVA indicated a significant effect of HR/LR ($F(1,20) = 21.84, p < .005$) and Time ($F(5,100) = 60.11, p < .0001$) with no interaction between these different factors ($F_s < 1$). During the saline phase (see Figure 2A and S1): ANOVA indicated no effect of SPS ($F < 1$), a significant effect of HR/LR ($F(1,20) = 8.27, p < .01$) and Time ($F(5,100) = 7.50, p < .0001$) with no interaction between these different factors ($F_s < 1$). In CTRL, there was a significant effect of HR/LR ($F(1,10) = 6.73, p = .025$) but not in SPS ($F(1,10) = 2.65, ns$).

2. 15 days after SPS:

During HR/LR determination phase: there was a significant effect of HR/LR ($F(1,28) = 33.63, p < .0001$) and Time ($F(5,140) = 71.83, p < .0001$) but no interaction between these different

factors ($F_s < 1$). During the saline phase: ANOVA performed indicated no effect of SPS, an effect of HR/LR which almost reached a significant level ($F(1,28) = 3.68$, $p = .062$), an effect of Time ($F(5,140) = 25.24$, $p < .0001$) and no interaction between the different factors (see Figure 2B and S1).

Development of the Behavioral sensitization after SPS

In order to study the development of the behavioral sensitization in the different groups of rats, the day after the test of behavioral sensitization supplementary challenge tests were conducted on four consecutive days. Twenty days after the last challenge, rats were exposed to a restraint stress for 30 min and the regulation of the plasma corticosterone level was investigated.

As indicated in Figure S2, the initial pattern of results obtained in HR and LR rats during the first challenge test (Figure 2B) was still present. ANOVA performed on the mean activity scores revealed no effect of SPS nor effect of HR/LR ($F_s < 1$) but a significant increase in locomotor activity with repeated injections ($F(4,112) = 23.23$, $p < .001$). There was, however, a significant SPS by HR/LR interaction ($F(1,28) = 8.12$, $p < .01$) and a SPS by HR/LR by Repetition interaction ($F(4,112) = 2.99$, $p = .02$), indicating that these factors differentially affected the development of the sensitization during the repeated injections. In control groups, HR rats exhibited a greater locomotor activity than rats LR rats ($F(1,15) = 4.22$, $p = .055$), while the reverse situation was obtained in SPS groups with LR rats showing a tendency for greater locomotor activity than HR rats ($F(1,13) = 3.88$, $p = .067$). As illustrated in Figure S2, SPS HR rats behave like CTRL LR rats, while SPS LR rats behaved like CTRL HR rats.

Despite differences between groups, all of the rats progressively increased their locomotor activities in response to repeated amphetamine injections. Comparison between the

response to the first amphetamine injection and the subsequent ones showed that behavioral sensitization was obtained for every groups of rats after the second amphetamine injection ($0.06 < p < 0.001$), except for the SPS LR rats in which this effect occurs after the third injection. Moreover, the behavioral sensitization remained in every group until the fifth d-amphetamine injection ($0.008 < p < 0.005$), indicating that the noradrenergic system is still working, even for SPS-HR rats.

3. 90 days after SPS:

During HR/LR determination phase: there was a significant effect of HR/LR ($F(1,20) = 31.25$, $p < .0001$) and Time ($F(5,100) = 77.60$, $p < .0001$) with an interaction between HR/LR and Time ($F(5,100) = 4.06$, $p = .002$). During saline phases: ANOVA performed on the activity scores indicated no effect of SPS or effect of HR/LR ($F_s < 1$), an effect of time ($F(5,100) = 13.60$, $p < .0001$) and no interaction between the different factors (see Figure 2C and S1).

4. Experiment 2: effects of clonidine on behavioral sensitization:

ANOVA performed on the eight different groups during the HR/LR determination phase indicated a significant effect of HR/LR ($F(1,45) = 88.59$, $p < .0001$) and Time ($F(5,225) = 76.90$, $p < .0001$) but no effect Treatment ($F_s < 1$). There was an interaction between HR/LR, Treatment and Time interaction ($F(5,225) = 2.39$, $p = .038$). ANOVA performed on the activity scores during the saline phases (Figure 6) indicated no effect of SPS and Treatment ($F_s < 1$), a significant effect of HR/LR ($F(1,43) = 12.37$, $p < .001$), an effect of Time ($F(5,215) = 29.57$, $p < .0001$). There were interactions between SPS and Treatment ($F(1,43) = 4.13$, $p = .046$),

between HR/LR and Time ($F(5,215)= 3.13, p<.01$) and between Treatment and Time ($F(5,215)= 2.47, p=.033$).

	4 days		15 days		90 days		21 days	
	HR/LR Det	EPM	HR/LR Det	EPM	HR/LR Det	EPM	HR/LR Det	EPM
LR	39.13 ± 2.02	16.33 ± 3.99	36.08 ± 1.13	7.94 ± 2.03	36.71 ± 1.77	22.77 ± 3.54	35.65 ± 1.35	24.24 ± 3.04
HR	55.14 ± 2.70***	17.58 ± 6.00	50.34 ± 1.79***	14.53 ± 3.76	59.98 ± 3.78***	23.91 ± 4.20	60.61 ± 2.10***	23.21 ± 2.54

Table S1. Mean of the locomotor activity scores (\pm SEM) obtained during the HR/LR determination (Det) and mean anxiety score (\pm SEM) during Elevated Plus Maze test (EPM) obtained before the SPS for the different groups of rats tested either 4, 15 or 90 days after SPS. Note that LR and HR rats showed significant differences in locomotor activities during HR/LR determination but exhibited similar anxiety levels during the EPM test. *** $p<.001$

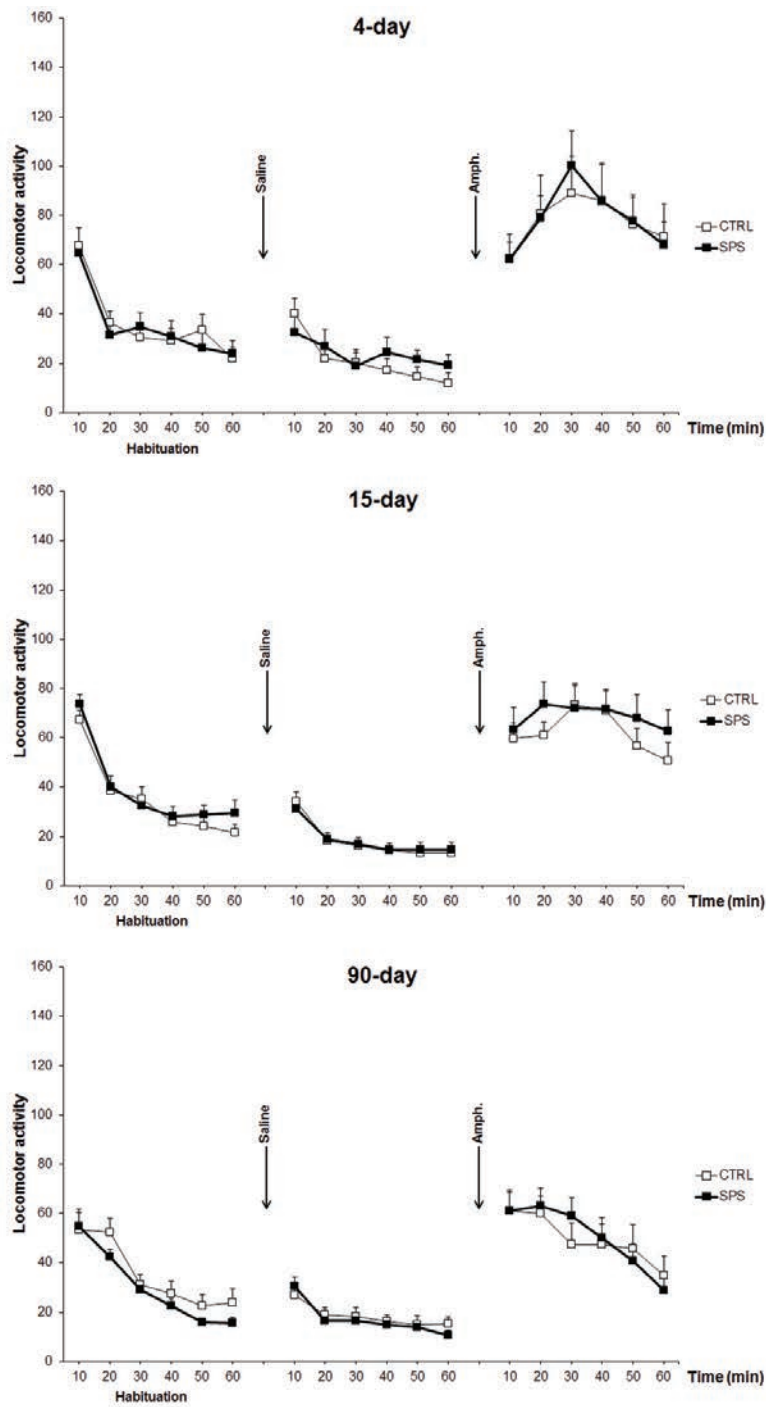


Figure S1. Mean locomotor activity scores (\pm SEM), expressed as the number of $\frac{1}{4}$ turns in 10 min period, obtained in separate groups of rats, during the amphetamine test occurring 4, 15 and 90 days after SPS or Control handling (CTRL). Note that when considered as a unitary group, SPS never affected the locomotor activity.

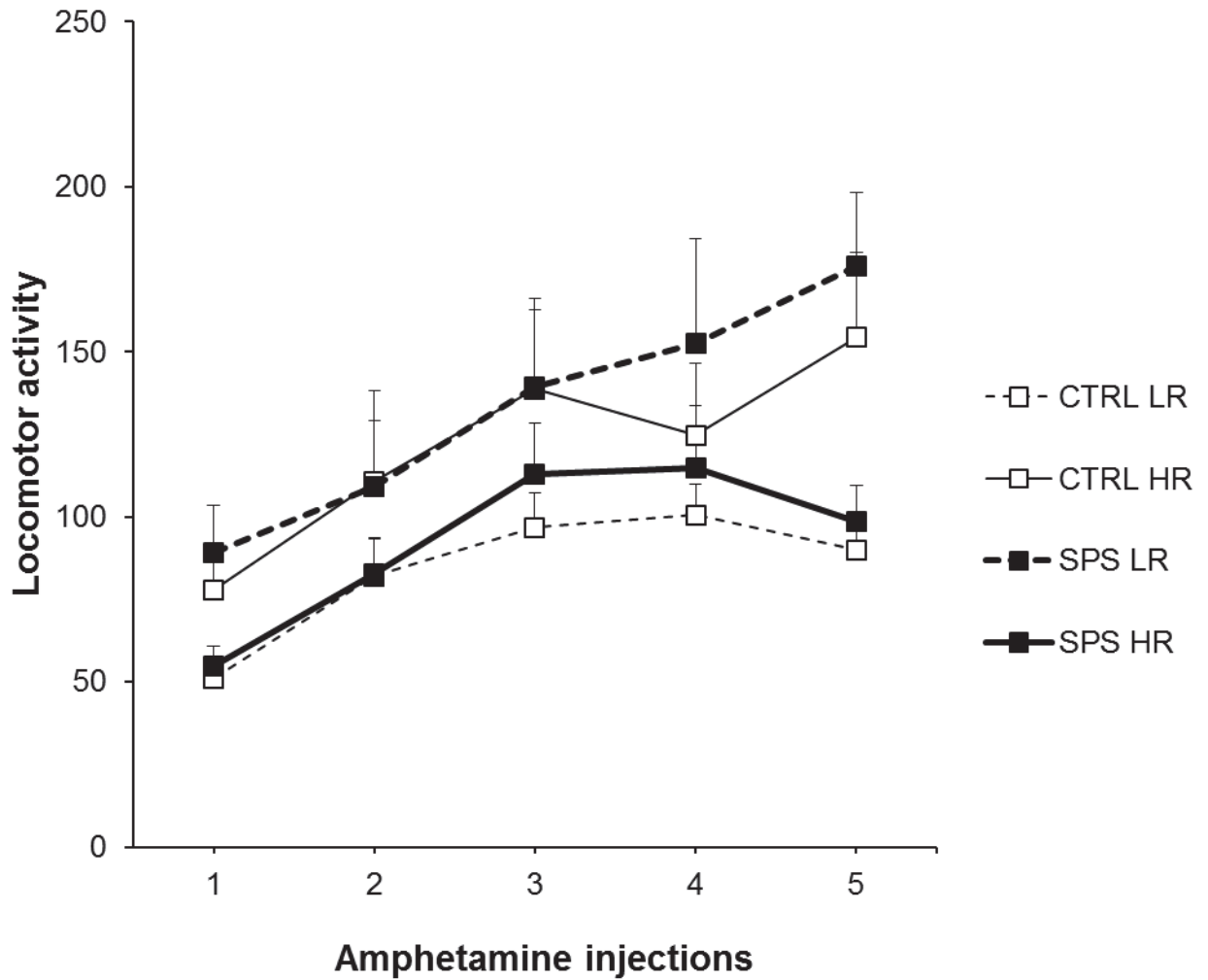


Figure S2. Mean locomotor activity scores (\pm SEM), expressed as the number of $\frac{1}{4}$ turns in 10 min period, obtained 15 days after SPS or Control handling (CTRL), in HR and LR rats in response to the first amphetamine injection (replicating Figure 2B) as well as during the four additional amphetamine tests conducted during the four consecutive days. Note that all rats progressively increased their locomotor activities (at least during the first three sessions) and maintained their initial pattern of results, with SPS HR rats behaving like CTRL LR rats and SPS LR to CTRL HR, confirming that, in response to amphetamine injection, SPS reversed HR/LR phenotype.

ARTICLE 2

Seuls les rats susceptibles exposés à un modèle de l'état de stress post-traumatique montrent une réactivité aux indices liés au traumatisme et d'autres symptômes : un effet aboli par une seule injection d'amphétamine

L'état de stress post-traumatique (ESPT) est une pathologie psychiatrique qui se développe chez des sujets ayant vécu un évènement traumatique, menaçant la vie de l'individu (DSM IV). Ce trouble est caractérisé par trois symptômes principaux : des reviviscences de l'évènement traumatique, un évitement des stimuli associés au traumatisme et une hyper-vigilance.

Dans cet article, notre premier but était de valider un modèle animal de l'ESPT, le Single Prolonged Stress (SPS). Ce modèle est constitué par l'association de trois épisodes consécutifs de stress qui provoquent des changements physiologiques et comportementaux caractéristiques de l'ESPT (pour revue : Yamamoto et al., 2009). Cependant l'évitement et la réactivité aux indices liés au traumatisme n'a jamais été étudiée avec ce modèle. Afin de déterminer si les animaux répondent à ces indices, le SPS a été donné en association avec une odeur et un son. Trente-cinq jours après le SPS nous avons testé l'anxiété par un test de labyrinthe en croix surélevé (EPM), l'évitement de l'odeur associée au traumatisme, la réactivité physiologique au son associé au traumatisme et la réponse de sursaut.

Ayant constaté au cours d'études précédentes que nous n'arrivions pas à mettre en évidence de conséquences comportementales du SPS lorsque les tests étaient réalisés après le test de sensibilisation, révélée par une injection d'amphétamine, notre second objectif a été d'étudier la possibilité qu'une injection unique d'amphétamine, délivrée dans le contexte du SPS, puisse reverser les conséquences comportementales du SPS.

Résultats :

- Nos données montrent que, par rapport aux contrôles (CTRL), les animaux ayant été exposés au SPS ont tendance à être plus anxieux, ont une réponse de sursaut modifiée, évitent l'odeur liée au trauma et manifestent des réponses de peur (freezing) lorsqu'ils sont exposés au son lié au trauma.
- Les animaux montrant des différences importantes par rapport à la réponse moyenne des rats de contrôles sur 3 ou 4 symptômes, ont été considérés comme des animaux susceptibles au traumatisme. Ils constituent 37.5% des rats SPS. Des analyses

complémentaires révèlent que ces animaux sont significativement différents des rats contrôles et aussi des autres rats SPS.

- Cette susceptibilité au SPS n'est liée ni la réaction à la nouveauté (HR/LR), ni à l'anxiété mesurée avant le stress. Elle semble être plus liée à l'anxiété post-stress et surtout à la différence entre l'anxiété pré et post-stress.
- Les animaux SPS qui reçoivent une injection d'amphétamine (1mg/kg) dans le contexte lié au SPS, un mois après le stress, ne montrent plus de différence avec les animaux CTRL pour l'ensemble des tests proposés et aucun d'entre eux ne peut être considéré comme susceptible.

Conclusion :

Ces résultats révèlent que le SPS induit un évitement à long-terme d'un indice olfactif lié au traumatisme et des réactions de peur à son associé au traumatisme, renforçant ainsi la validité du SPS comme modèle animal de l'ESPT. Nos données suggèrent que le SPS ne touche qu'une partie des rats exposés, reproduisant ainsi ce qui est constaté chez l'homme, après un traumatisme. Enfin, nos données suggèrent qu'une injection d'amphétamine délivrée dans le contexte lié au SPS permet d'abolir la plupart des symptômes du SPS. Nous proposons que la réactivation de la mémoire traumatique, associée à un état de confiance induit par l'amphétamine, provoque un remodelage du souvenir traumatique avec modification de la valence émotionnelle de ce souvenir.

Only Susceptible Rats Exposed to a Model of PTSD Exhibit
Reactivity to Trauma-Related Cues and Other Symptoms:
An Effect Abolished by a Single Amphetamine Injection

Daniel Toledano¹⁻² and Pascale Gisquet-Verrier¹⁻²

¹CNRS, Centre de Neurosciences Paris-Sud, Université Paris-Sud UMR 8195, F-91405 Orsay, France ;

²Université Paris-Sud, UMR 8195, Orsay, F-91405, France.

Daniel Toledano, Centre de Neurosciences Paris Sud, UMR 8195, Bât 446, Université Paris
Sud, 91405 Orsay Cedex, France ; daniel.toledano@u-psud.fr; tel 33-(0)1-69-15-70-26

Address correspondance to Pascale Gisquet-Verrier, PhD, Centre de Neurosciences Paris Sud,
UMR 8195, Bât 446, Université Paris Sud, 91405 Orsay Cedex, France ; [pascale.gisquet@u-
psud.fr](mailto:pascale.gisquet@u-psud.fr); fax 33-(0)1-69-15-77-26 ; tel 33-(0)1-69-15-49-79

Abstract

The present study had two main goals. First, to investigate whether an animal model of post traumatic stress disorder (PTSD), single prolonged stress (SPS) leads to one of the main PTSD symptom: avoidance of trauma-related stimuli. Second, to investigate whether a single amphetamine injection delivered 30 days after SPS can reduce these symptoms. Olfactory and auditory cues were added to the SPS context and reactivity to these cues were tested more than one month later using an odor discrimination test, and freezing to the trauma-related tone. Other PTSD symptoms, such as anxiety (elevated plus maze) and hyperarousal (acoustic startle response), were also investigated in these rats.

Some reactivity to the environmental cues was demonstrated in SPS rats. However, a subgroup of SPS rats showed exaggerated performance disruption in 3 to 4 of the behavioral tests relative to controls, suggesting that two classes of rats, susceptible and resilient, can be dissociated. When rats were treated with amphetamine (1mg/kg) injected in the SPS context 30 days after the SPS, traumatized rats no longer differed from their corresponding controls and all were identified as resilient. The present data demonstrated that rats exposed to SPS can be either susceptible or resilient and that a single amphetamine injection can abolish associated symptoms. We propose that combining memory reactivation, with the amphetamine-induced positive mood, is able to modify the emotional valence of the initial memory, inducing a long-lasting remodeling of the traumatic memory, opening a new therapeutic avenue.

Key words

Single Prolonged Stress (SPS), traumatic memory, memory reactivation, remodeling, resilient

1. Introduction

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is an anxiety disorder that develops in individuals who have experienced a life-threatening traumatic event [1]. This disorder is characterized by three main symptoms: re-experiencing the traumatic event, avoidance of stimuli associated with the trauma and hyperarousal. While the long-lasting presence of repeated revivals and avoidance in reaction to trauma-related cues appears to be a particularly reliable behavioral marker for PTSD [2,3], this aspect that has not been intensively explored. Our first aim was thus to evaluate this using Single Prolonged Stress (SPS), a combination of three consecutive episodes of stress that has been extensively used as an animal model of PTSD over the last 10 years. SPS has been shown to induce physiological and behavioral changes, characteristic of PTSD (see for review: [4]). More specifically, SPS has been shown to increase the negative feedback of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [5,6], to increase fear-related trauma [4,7], anxiety [7–9] and generalized fear [10–16]; to alter the acoustic startle response [12,17], and spatial memory [12,18,19]. Generally, these effects are not observed shortly after the trauma but appeared later (one week or more), suggesting that SPS consequences take time to emerge, similar to that in humans [20].

In the present study, SPS was given in association with an odor and a tone. Avoidance of the odor and freezing to the tone were then investigated, as well as the level of anxiety (elevated plus maze test) and arousal (auditory startle response). As only some of the people exposed to trauma develop PTSD, rats the most and the less affected by the trauma were tentatively selected and characterized according several individual differences. These included levels of anxiety before and after SPS and reactivity to novelty, known to modulate the sensitivity to drugs of abuse and SPS-induced behavioral sensitization [6].

While preliminary experiments conducted after SPS clearly showed the impact of the trauma on some behavioral tests (non published results), we were unable to get the same results when

the tests were delivered after a single amphetamine injection aimed at testing the SPS-induced behavioral sensitization, and even to reproduce those obtained before the sensitization test for the same rats, [6]. The second aim of this paper was therefore to investigate the possibility that a unique amphetamine injection given in our conditions may have long-term beneficial effects on SPS behavioral consequences.

2. Materials and methods

2.1 Animals

The subjects were 64 male Sprague Dawley rats (Charles River Laboratories, France) weighing 250-275g upon arrival. The rats were housed in pairs under a 12h light/dark cycle (lights on at 07:30), with food and water available ad libitum throughout the entire experiment. They were habituated to the animal colony room at least 6 days prior to the start of the experiment, then handled, numbered and weighed. All efforts were made to minimize the number of animals used and their discomfort. All experiments were approved by the ethic committee "Ile-de-France" Paris 1 (ethics approval number 2012-0004) and in accordance with the European Communities Council Directive [2010/63/EU, 22 September 2010].

2.2. Drugs

D-amphetamine sulfate (Sigma-Aldrich, Saint Quentin Fallavier, France) was dissolved in saline (0,9%) before use. Amphetamine was injected in i.p. (1mg/kg/ml) with the drug expressed as the weight of the salt. In the CTRL-A and SPS-A groups, amphetamine was injected 30 days after SPS, in the same room where SPS was given.

2.3. Behavioral Protocols

2.3.1 Video tracking system

An ANY-maze™ (Stoelting Co, Wood Dale, USA) flexible video tracking system was used to automate testing in the elevated plus maze, avoidance to a trauma related odor and reactivity to a trauma related tone experiments. A video camera was placed above the apparatus and the information was relayed to the monitor in an adjoining room to score the behavior in real time.

2.3.2 Elevated Plus Maze test

The Elevated Plus Maze (EPM) test was performed to determine the level of anxiety [21]. The apparatus, constructed of black PVC was 60 cm above the floor and placed in a dimly lit room. Four arms (50 cm long and 11 cm wide, two open and two closed with 50 cm high walls), were arranged in a cross with two arms of the same type facing each other. At the start of the experiment the animal was placed in the center of the maze facing a closed arm. Eighty percent of the animal's full body entering the open or the closed arm was considered an entry, while an exit was defined as 70% outside the area. At the end of a 5 min period, rats were returned to their home cages and the plus maze was cleaned with a 70% ethanol solution. The relative percentage of time spent in the open arms, $\text{time in the open arms} / (\text{time open arms} + \text{closed arms}) * 100$, was used as an index of anxiety. For each cohort, the median score of the index of anxiety was determined, based on the scores for each rat. The half of the animals below the median score was classified as high anxious (HA), and the other half, above the median score, classified as low anxious (LA). The EPM test was repeated 35 days after SPS.

2.3.3. Locomotor activity test

Reactivity to a novel environment was determined when rats were placed for the first time in a circular corridor for one hour in order to monitor their locomotor activity. Eight circular corridors (Imetronic, Pessac, France) were constructed of black Plexiglas sidewalls and stainless steel running platforms. The outside radius of the inner wall was 32 cm while the inside radius of the outer wall was 60 cm, producing a running corridor of 14 cm. Four infrared beams were placed 5 cm above the floor, every 90°. The locomotor activity was counted when animals interrupted two successive beams and thus had traveled a quarter of the circular corridor. The number of quarter turns, recorded via a computer fitted with appropriate software, was used as an index of the locomotor activity. For each cohort, the median score of the total activity was determined on the basis of the activity scores for each rat over the 1 hr period. The half of the animals below the median score was classified as low responders (LR) to novelty, and the other half, above the median score, classified as high responders (HR). HR and LR rats were then divided into two matched groups on the basis of their level of anxiety, where half of each group would be subjected to the SPS procedure while the other served as controls.

Amphetamine test: One hundred days following SPS, rats were re-placed in the locomotor activity test once again and tested for 3 hours. During the first hour, spontaneous locomotor activity was recorded (habituation phase). Rats then received a saline injection (1 ml/kg, i.p.), before being recorded for the second hour (saline phase). Finally, rats received a d-amphetamine injection (1mg/kg, i.p.), before being recorded for a third hour (amphetamine phase).

2.3.4. Single Prolonged Stress

Single Prolonged Stress (SPS; [5]) detailed elsewhere [6] used in the present experiments was induced in the presence of additional cues which were later used as trauma reminders. A radio noise (80dB) was present throughout SPS. Rats were first individually restrained for two hours in a transparent conical Plexiglas restriction container (21x7.5cm) with a hole in the small end of the cone allowing rats to breath freely. This was in proximity a small plastic containing a piece of cotton wool soaked in lemon oil (100µl) (trauma-associated odor). Immediately upon their removal, rats were individually placed in a water tank (57,5 cm of depth; 26,5 cm of diameter) filled two-thirds from the bottom with water (25°C) in such a way that rats were unable to rest by using its tail for support, for a 20-min forced swim. Each rat was then dried before being placed in a cage under a lamp for a 15 min-rest. Finally, rats were enclosed in a small chamber (19.5x14x11.5 cm), saturated in CO₂ induced by dry ice, until loss of consciousness (about 45-50 seconds). They were then quickly removed and carefully observed until complete recovery, before being returned to their home cage. Control rats (CTRL) were simply handled by the experimenter for 1.5 min in the colony room, on the SPS day. All rats remained undisturbed in their home cages until experimental manipulation.

2.3.5. Avoidance of a trauma-associated odor

The avoidance of trauma-associated odor was conducted in a Y-maze apparatus constructed of black PVC and comprising three arms (17 cm wide x 40 cm long x 21,5 cm high). A piece of filter paper soaked in 100 µl of either peppermint oil (new odor) or lemon oil (trauma-associated odor for SPS rats and new odor for CTRL) was placed under the grids of two different arms, while the third arm was free of specific odor. The location of the scented arms varied during the two days in which the experiment was conducted in order to prevent any bias for a preferred arm. Each rat was placed in the center of the maze with its head directed

towards the non-odor arm, and left to freely explore the maze for 5 minutes. Time spent in each section of the maze was recorded automatically with the ANY-maze system. An entry was recorded when 80% of the animal's full body entered the open or closed arm, while an exit was defined as 70% outside of the area. At the end of the test, rats were returned to their home cage and the Y-maze was cleaned with a 70% ethanol solution. Time spent in the arms containing the trauma-associated odor and the new odor served as an index of avoidance.

2.3.6. Reactivity to the trauma-associated tone

To investigate the reactivity to trauma-associated tone, rats were placed in a dimly light beige PVC box (24x25x16cm) for 10 min. Freezing was recorded during 70-sec before the occurrence of the first tone. Rats were then exposed to two series of 20-sec tone separated by a two-minute interval. The first series involved a new tone (75dB, 500Hz), largely differed from the radio noise, while the trauma-associated tone (80 dB radio noise) was delivered during the second series. Each tone was delivered three times with a variable time interval (45-80 sec) through a loudspeaker placed in the center of the rear wall. Freezing behavior, defined as the absence of all movement, except for respiratory (Blanchard et Blanchard, 1969), was recorded automatically by the ANY-maze system during the tone and the post-tone period. The percent of freezing during this time period was used to evaluate reactivity to the tones. At the end of the test, rats returned to their home cage and the box was cleaned with a 70% ethanol solution.

2.3.7. Acoustic Startle Response (ASR)

Two startle chambers (Colombus instruments, Ohio, USA) were used. Each chamber (60x45x43cm) included a ventilated, sound-attenuated lighted box providing a 68dB background noise and contained a Plexiglas box (29x16.5x25cm) equipped with a speaker and fitted with a piezoelectric accelerometer. In order to restrict movements during the test, rats were placed in a wire mesh cage (13x20x8 cm) enclosed in the Plexiglas box. The ASR session began with a 5-min acclimation period, followed by a series of five white noise sounds (1dB; 20 ms; 20 sec intersound interval) to define the baseline. Trials consisted of 30 consecutive presentations of 30 ms, 115 dB sounds (white noise), delivered over a 10-minute period with intersound intervals ranging from 16 to 24 sec. Each chamber was cleaned thoroughly with a 70% ethanol solution between tests. The startle response was calculated by subtracting the baseline (in grams) from the peak amplitude.

2.4. Statistical analyses

Behavioral test scores were analyzed with two-way analyses of variance (ANOVAs) where SPS/CTRL and Amph/Non-Amph were between-group factors and duration of the test was a within-group factor for locomotor activity. These analyses were completed by planned comparisons. All parameters were analyzed with contrast ANOVAs, using VAR3 software [22]. To test differences in the number of rats reaching the criterion, a Fisher's exact test was used (software R). Differences were considered significant when $p < 0.05$.

3. Results

Animals were run in two consecutive cohorts (n=32). In order to determine different individual differences, rats were first evaluated for their basal level of anxiety with the elevated plus maze test, and then for their reactivity to novelty by studying their locomotor activity in a circular corridor. For every behavioral trait, the animals were ranked in ascending order and then subdivided according to the median score. This subdivision was done for each cohort separately. Rats were then divided in 4 groups, further matched on their level of anxiety (CTRL LR, CTRL HR, SPS LR et SPS HR; ns= 8). Half of rats were exposed to SPS (see Figure 1), while the others were simply manipulated. Thirty days after SPS, half the rats in each group received a d-amphetamine injection (1mg/kg) (CTRL A and SPS A; n=16), while the others remained in their cage (CTRL-NA and SPS-NA; ns=16). All rats then received different behavioral test over a 2-week period (Figure 1). Finally all rats received a d-amphetamine injection for the “amphetamine test” taking place 100 days after SPS and 56 days after the last behavioral test.

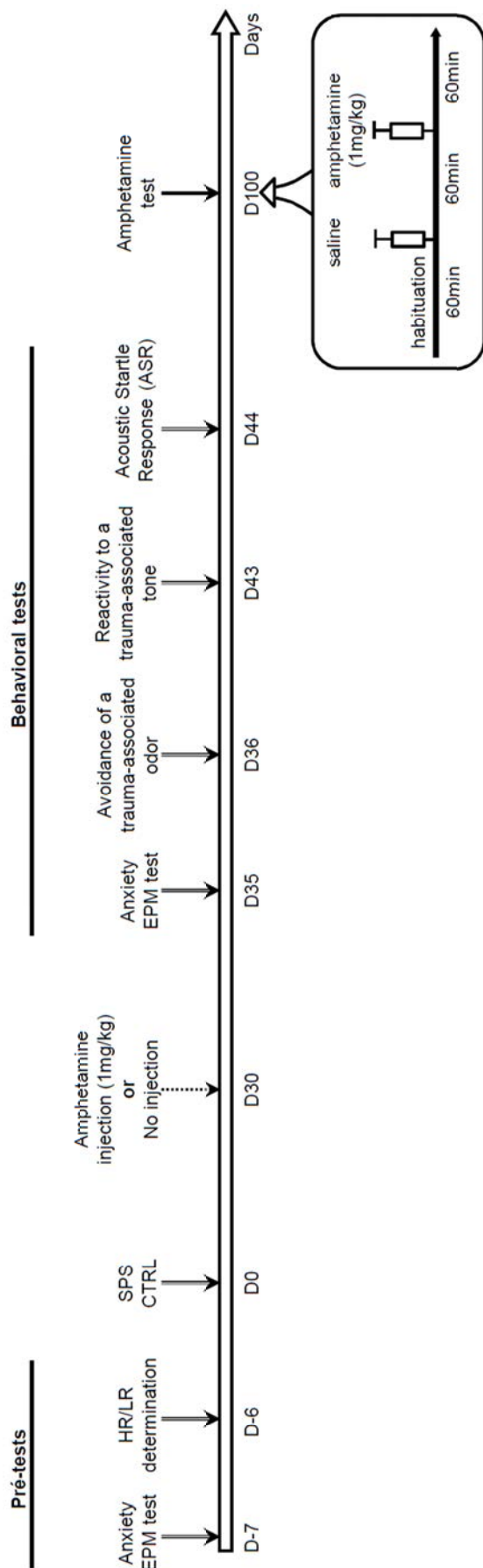


Figure 1: Timeline of general protocol. Rats were first evaluated for their level of anxiety using in elevated plus maze (EPM) test (Day-7). The day after (Day-6), rats were exposed to the locomotor activity test, and classified as either high responder (HR) or low responder (LR). Rats were then (Day 0) exposed to the single prolonged stress procedure (SPS) or simply handled (CTRL). Thirty days after the SPS (D30), half of the animals received a d-amphetamine injection (A: 1mg/kg, 1ml/kg, i.p.) while the other half was not injected (NA). Behavioral tests began 35 days after the SPS with an elevated plus maze (EPM) test, which was followed by an odor discrimination test (D36), a reactivity test to different odors (D43) and an acoustic startle response (ASR) test (D44). At Day 100, rats received an “amphetamine test” in order to test their behavioral sensitization. During three consecutive 1-h periods they were placed in the circular corridor and their locomotor activity was recorded: first, during an habituation period, then after a saline injection (0,9%, 1ml/kg i.p.) and finally a d-amphetamine injection (1ml/kg, i.p.).

3.1. PTSD-like symptoms

3.1.1. *Elevated Plus Maze test Post-stress*

As illustrated in Figure 2A SPS-NA rats spent less time in the open arms than the CTRL-NA rats. However, a two-way ANOVA conducted on the relative percentage of time spent in the open arms (figure 2A) indicated no effect of SPS ($F < 1$), no effect of Amphetamine ($F(1, 57) = 2.43$, $p = .12$) with no interaction between SPS and Treatment ($F < 1$).

3.1.2. *Avoidance of the trauma-associated odor*

A three-way ANOVA conducted on the time spent in the two arms with odours (Figure 2B) indicated a significant effect of Amphetamine ($F(1, 58) = 3.89$, $p < .05$), no effect of SPS, no effect of Odor ($F_s < 1$), but significant interactions between SPS and Odor ($F(1, 58) = 4.38$, $p < .04$) and between Amphetamine and Odor ($F(1, 58) = 10.28$, $p < .002$). Complementary analyses showed that SPS-NA rats avoided the trauma-associated arm when compared to CTRL-NA rats ($F(1, 28) = 6.26$, $p = .017$) and the time they spent in the other arm ($F(1, 14) = 9.96$, $p = .007$), while the CTRL-NA rats spent an equal amount of time in both arms ($F < 1$). However, when rats were pre-treated with d-amphetamine, SPS rats no longer differed from CTRL rats and spent similar amount of time in the two arms. In addition, SPS-A rats spent significantly more time in the trauma-associated arms than the SPS-NA rats ($F(1, 29) = 16.29$, $p < .001$), supporting the avoidance of this arm for this latter group.

3.1.3. *Reactivity to the trauma-associated tone*

A three-way ANOVA conducted on the freezing scores before any tone and during the exposure to a new tone or the trauma-associated tone (Figure 2C) showed a significant effect of Amphetamine ($F(1, 58) = 8.28$, $p < .006$), and Tone ($F(2, 116) = 5.07$, $p = .008$), with no effect of SPS. However there were significant interactions between Amphetamine and Tone

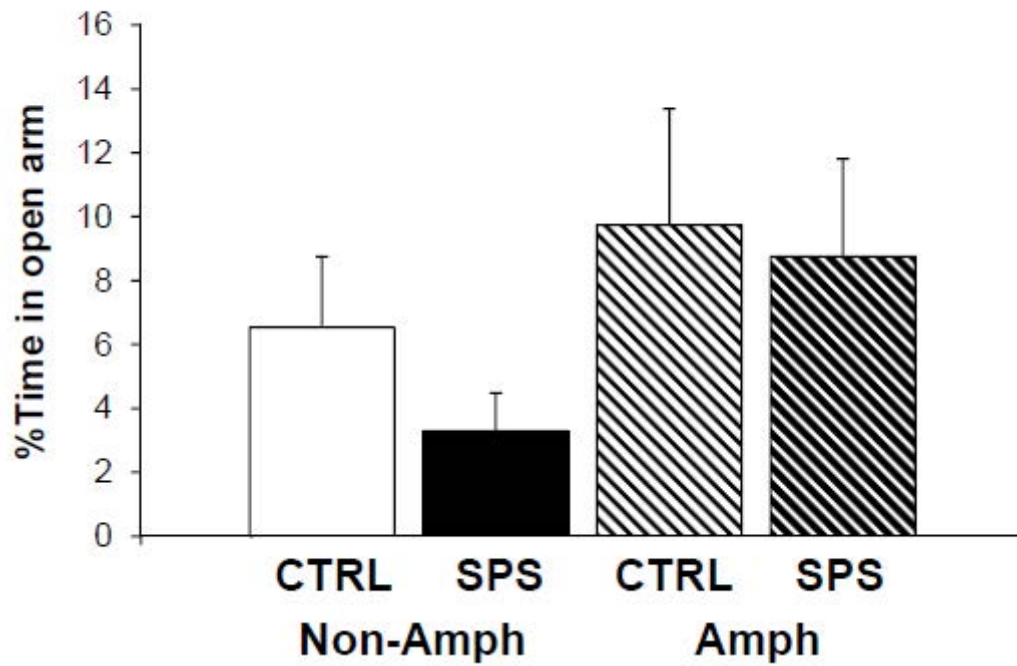
($F(2,116)=6.79$, $p=.002$), Amphetamine and SPS ($1,58)=4.08$, $p=0.45$), as well as Tone, SPS and Amphetamine ($F(2,116)=4.04$, $p<.02$). In the non-treated groups, SPS affected freezing ($F(2,29)= 3.89$, $p<.05$), and complementary analyses indicated a significant increase of freezing only during the trauma-associated tone ($F(1,29)= 5.92$, $p<.02$). In rats pre-treated with amphetamine, SPS rats no longer differed from CTRL rats ($F<1$).

The SPS-NA group was the only group for which the amount of freezing was significantly modulated by the tone conditions ($F(2,30)=7.97$, $p<.002$). These rats showed significant differences between the no-tone and new-tone periods ($F(1,15)=12.08$, $p=.003$), and between the no-tone and trauma-associated tone periods ($F(1,15)=9.85$, $p=.007$). The amphetamine treatment did not modify freezing during the no-tone period, but had a significant effect during the new-tone and the trauma-associated periods ($F(1,58)= 18.13$, $p<.001$ and $F(1,58)= 4.82$, $p=.03$, respectively). As already noted, when treated with amphetamine, SPS rats no longer differed from controls. In addition, the amphetamine treatment significantly reduced freezing in SPS rats when exposed to both the new-tone and the trauma-associated tone ($F(1,29)=12.47$, $p<.002$ and $F(1,29)=9.44$, $p<.004$, respectively), while a significant effect of amphetamine was observed in CTRL rats during the new-tone period but not during the trauma-associated period ($F(1,29)= 5.85$, $p=.02$; $F<1$, respectively).

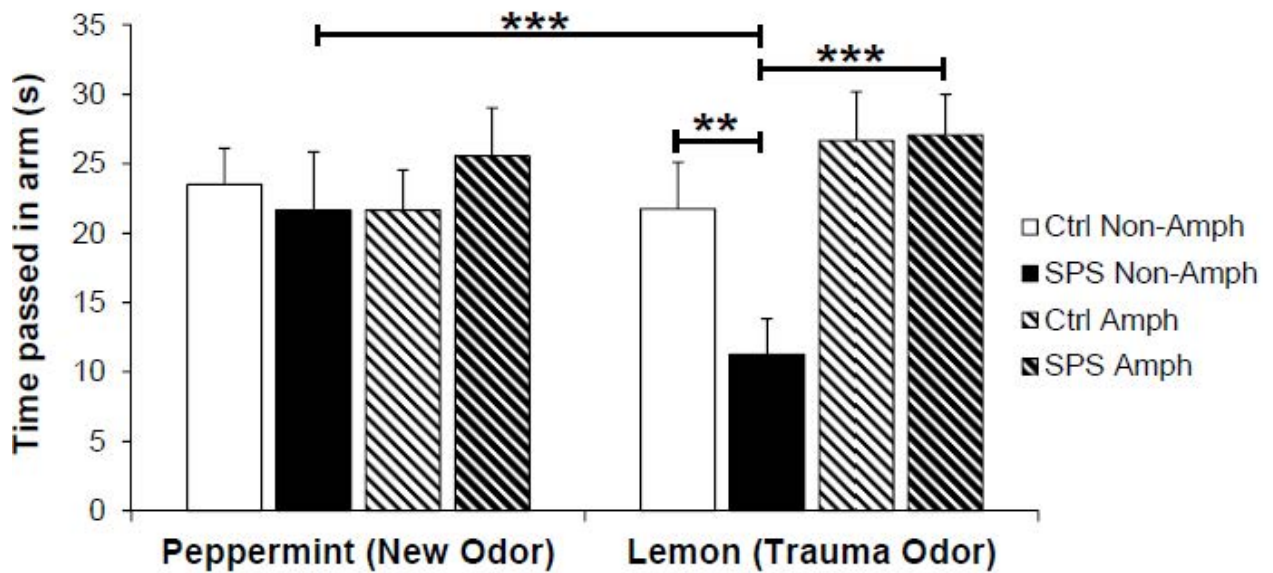
3.1.4. Acoustic Startle Response (ASR)

An ANOVA conducted on acoustic startle response (Figure 2D) indicated a significant effect of SPS ($F(1,57)=5.16$, $p=.025$), with no effect of Amphetamine and no interaction between SPS and Treatment ($F_s<1$). Complementary analyses indicated that SPS-NA rats showed a startle response that was significantly lower than CTRL-NA rats ($F(1,27)=9.78$, $p<.005$), while there was no difference between these two groups receiving amphetamine treatment ($F<1$).

A Anxiety (Elevated Plus Maze)



B Avoidance of a trauma-associated odor



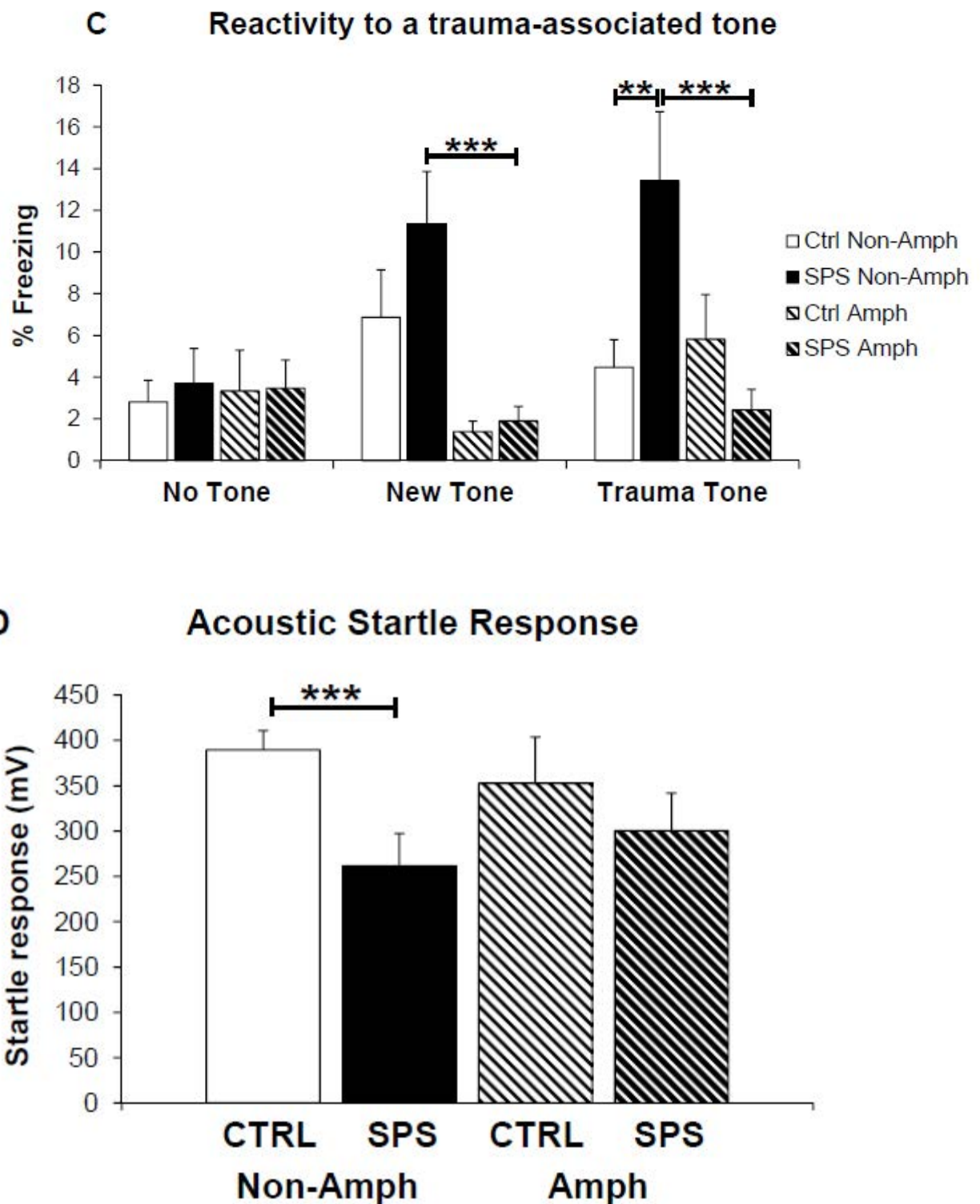


Figure 2: Behavioral performance obtained in SPS and control (CTRL) rats having received or not an amphetamine treatment at D30 (A/NA).

A Percentage of time spent in the open arms of the Elevated Plus Maze (EPM) during a 5 min period of time. **B** Time spent in the arm of a Y maze associated with a new odor (peppermint) and with the trauma-associated odor (lemon), during a 5-min period of time. **C** Percentage of freezing during a 10-min period: first in the absence of tone, then during a new tone and then during the trauma-associated tone. **D** Mean acoustic startle response. Data are expressed as mean \pm standard error to the mean (SEM). *.05>p>0.25, **.025>p>.01; ***.01>p>.001.

3.2. Behavioral sensitization

The behavioral sensitization test took place for all rats 100 days after the SPS, (i.e. 70 days after amphetamine treatment and 53 days after the last behavioral test). ANOVA conducted on the four groups of NA rats (Figure 4A) showed no effect of SPS ($F(1, 26)=1.85, p=.18$); no effect of HR/LR ($F<1$); but a significant effect of Time ($F(5,130)=7.72, p<.001$), with no interaction between the different factors ($F(5,130)=1.01, ns$). SPS LR rats tended to exhibit greater locomotor activity than CTRL LR rats, while HR SPS and CTRL behaved similarly. Moreover, while the HR CTRL rats tended to show greater locomotor activity than LR CTRL rats, this tendency was not observed in SPS-treated rats. In all, these results appeared rather similar to those obtained in our previous experiments [6], but differences never reached a significant level.

Rats pretreated with amphetamine exhibited a high early rate of motor activity, resulting from the prior injection 70 days before, with no between-group differences (Figure 4B). ANOVA indicated no difference between CTRL-A and SPS-A rats ($F<1$); no difference between HR and LR rats, and no interaction between these factors. The amphetamine treatment induced a significant increase in locomotor activity in the CTRL-A group ($F(1,25)=4.72, p<.04$) which was not observed in the SPS-A group ($F(1,27)=1.12, ns$). Complementary analyses indicated that this long-term behavioral sensitization was only observed in CTRL LR ($F(1,11)=6.76,$

$p=.02$), and not CTRL HR rats. Thus, the present result indicate that a single amphetamine injection can induce a behavioral sensitization for LR rats 70 days later, and abolishes between-group differences resulting from SPS.

3.3. PTSD-like Susceptible/Resilient

In order to identify rats most affected by SPS, each animal has been individually examined in each behavioral test. Rats were considered to develop PTSD-like symptom when their performance differed more than one standard deviation from the mean level of their CTRL group, in 3 indexes and more than a half standard deviation in the EPM post-stress test. In the SPS-NA rats, avoidance of a trauma-associated odor was observed in 8 rats; reactivity to a trauma-related tone in 9 rats; response to acoustic startle in 10 rats; and 9 rats in the EPM post-stress test. The number of symptoms observed in each rat of the SPS group was then determined: 6 rats out of 16 rats in the group exhibited 3 or 4 symptoms (among the 4 possible) and were therefore considered as susceptible to the trauma (37,5%), while the others were considered as resilient (62,5%).

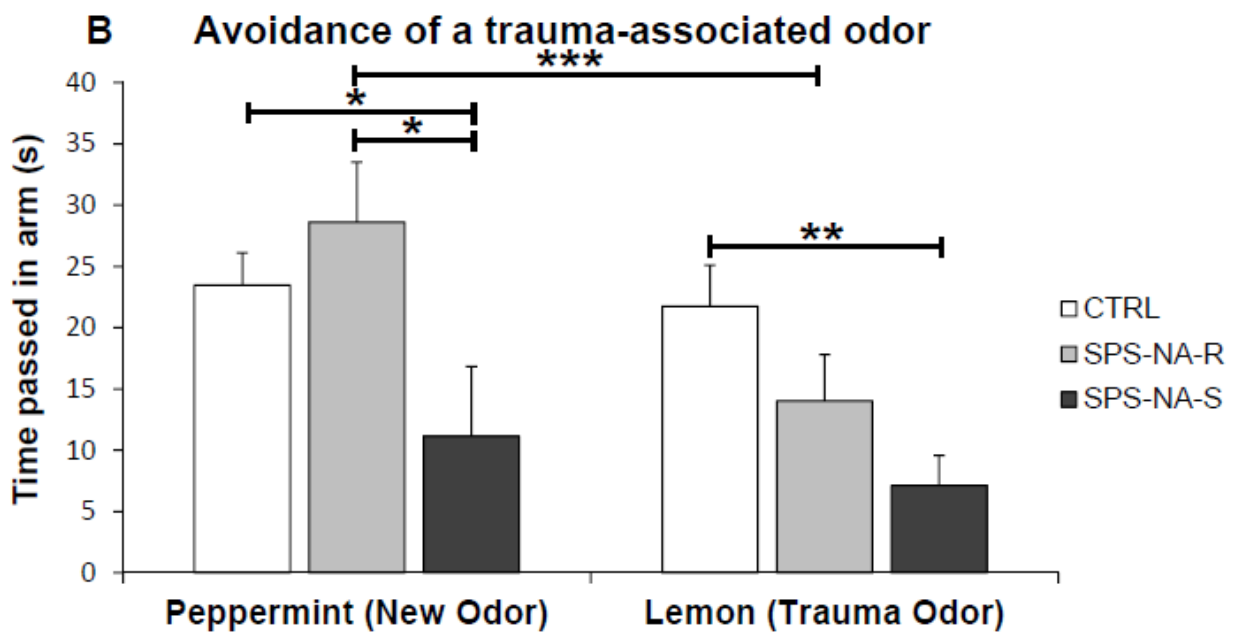
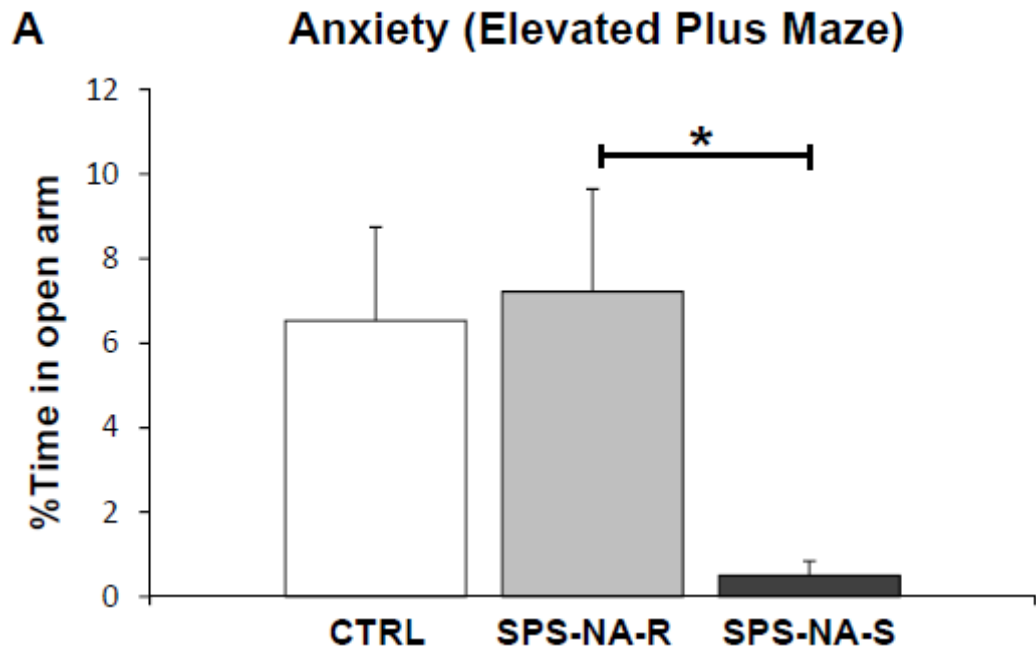
The same analysis conducted in rats treated with amphetamine revealed that some SPS rats differed from the CTRL: three for avoidance of a trauma-related odor; four for reactivity to a trauma-related tone; four for the acoustic startle response; and eight for the anxiety test. However, none of these rats accumulated more than two symptoms, suggesting that when treated with amphetamine, all traumatized rats were resilient (100%). A comparison of the number of susceptible rats in the two SPS groups revealed that d-amphetamine significantly reduced their number (Fisher's exact test $p=.017$).

As illustrated in Figure 3A, when these 6 susceptible (SPS-NA-S) and 10 resilient rats (SPS-NA-R) were compared to CTRL-NA rats, ANOVA indicated significant differences between Resilient and Susceptible on their level of anxiety ($F(1,13)= 4.95$, $p<.05$), with no difference between the Resilient and the CTRL rats ($F<1$). Concerning the time spent in the arms with

cued odor (Figure 3B), SPS Resilient rats never differed from controls (New odor: $F(1,22)=1.01$, ns; Trauma-associated odor: $F(1,22)=2.22$, ns), but spent significantly more time in the arm with the new odor than that with the trauma-associated odor ($F(1,8)=12.74$, $p=.007$), suggesting that they showed some avoidance of the trauma-associated odor. For their part, SPS Susceptible rats spent less time than the CTRL rats in the arm containing the trauma-associated odor ($F(1,19)=6.98$, $p=.015$) and less time than CTRL and Resilient rats in the arm containing the new odor ($F(1,19)=5.15$, $p=.033$ and $F(1,13)=5.26$, $p=.037$, respectively), indicating avoidance of the two arms with odors, suggesting a generalization between the odors that did not take place in the Resilient rats.

Concerning reaction to auditory stimuli (Fig 3C), between groups differences were only observed during the new tone and the trauma-associated tone ($F(2,27)=8.15$, $p<.002$ and $F(2,27)=4.15$, $p=.026$, respectively). Resilient rats never differed from CTRL ($F_s<1$), while Susceptible rats differed both from the Resilient and from the CTRL rats, during the trauma-associated tone ($F(1,13)=5.59$, $p=.03$ and $F(1,19)=5.67$, $p=.027$), and during the new tone ($F(1,13)=8.06$, $p=.013$ and $F(1,19)=5.67$, $p=.027$), suggesting some generalization processes.

For the acoustic startle response (Figure 3D), Susceptible rats differed from CTRL rats ($F(1,18)=29.15$, $p<.001$) and the difference between Susceptible and Resilient rats just failed to reach a significant level ($F(1,21)=3.95$, $p=.057$).



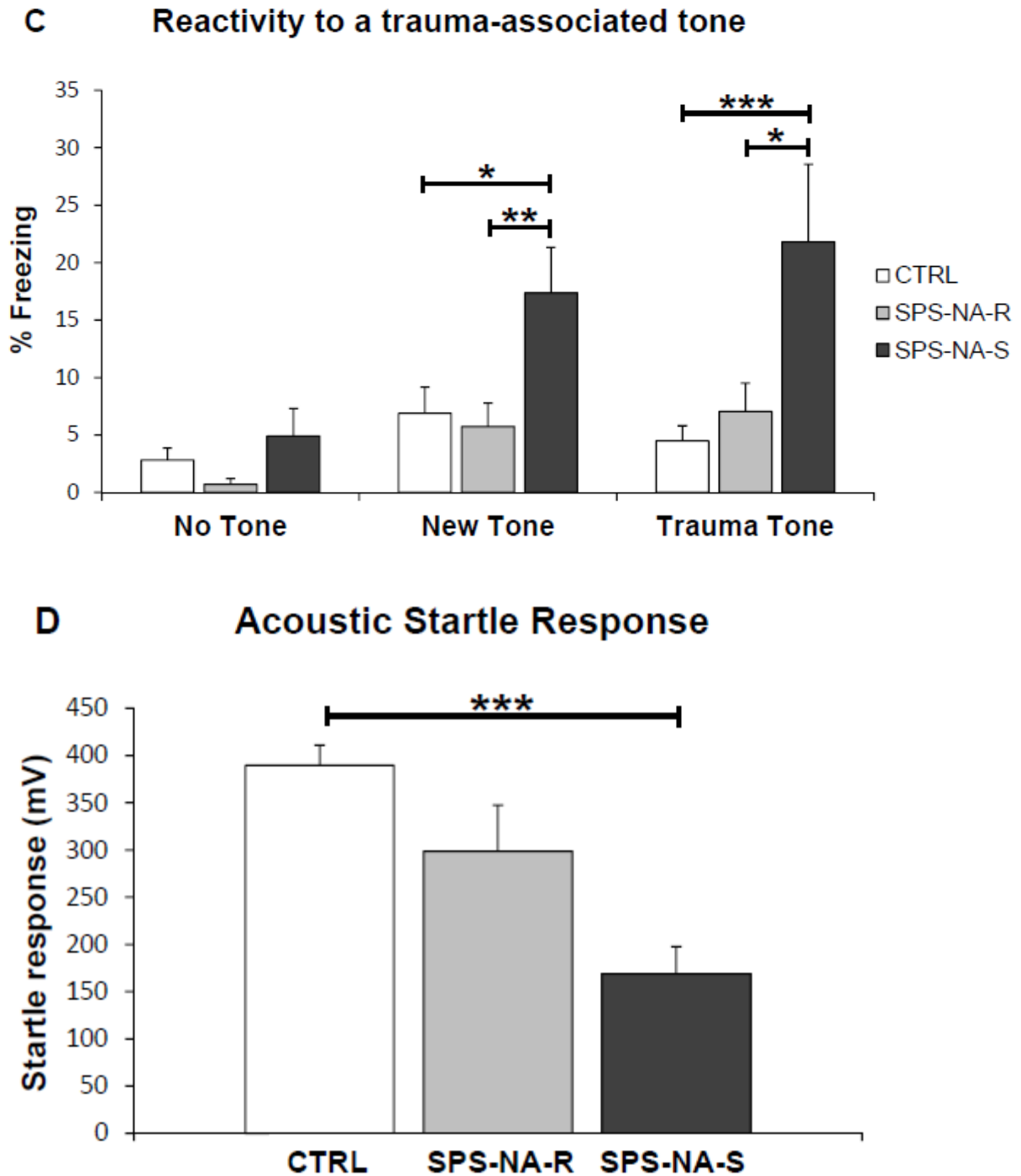
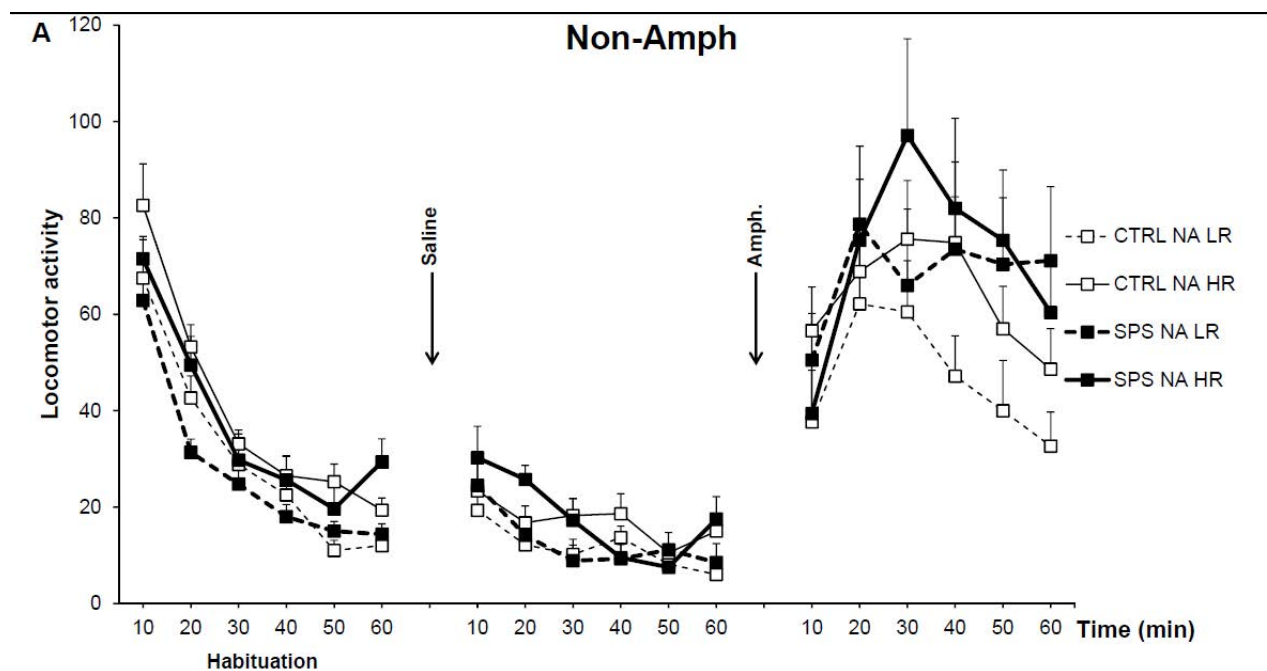


Figure 3: Behavioral performance obtained in non-amphetamine treated CTRL and SPS rats, with SPS rats divided in Susceptible (SPS-S; n=6) and resilient (SPS-R; n=10). **A** Percentage of time spent in the open arms of the Elevated Plus Maze (EPM) during a 5 min period of time. **B** Time spent in the arm of a Y maze associated with a new odor (peppermint) or with the trauma-associated odor (lemon), during a 5-min period of time. **C** Freezing duration

during a 10 min period: first in the absence of tone, then during a new tone and then during the trauma-associated tone. **D** Mean acoustic startle response. Data are expressed as mean \pm standard error to the mean (SEM). *.05>p>0.25, **.025>p>.01; ***.01>p>.001

The behavioral sensitization observed in the 6 susceptible, the 10 resilient and the 16 CTRL rats are illustrated in figure 4C. ANOVA on the activity scores indicated a significant group effect for the last 30 minutes ($F(2, 26)=3.61, p=0.04$) with planned comparisons showing a significant behavioral sensitization in the resilient rats when compared with controls ($F(1, 22)=5.20, p=.03$), and a tendency for desensitization in the susceptible rats that did not reach a significant level.



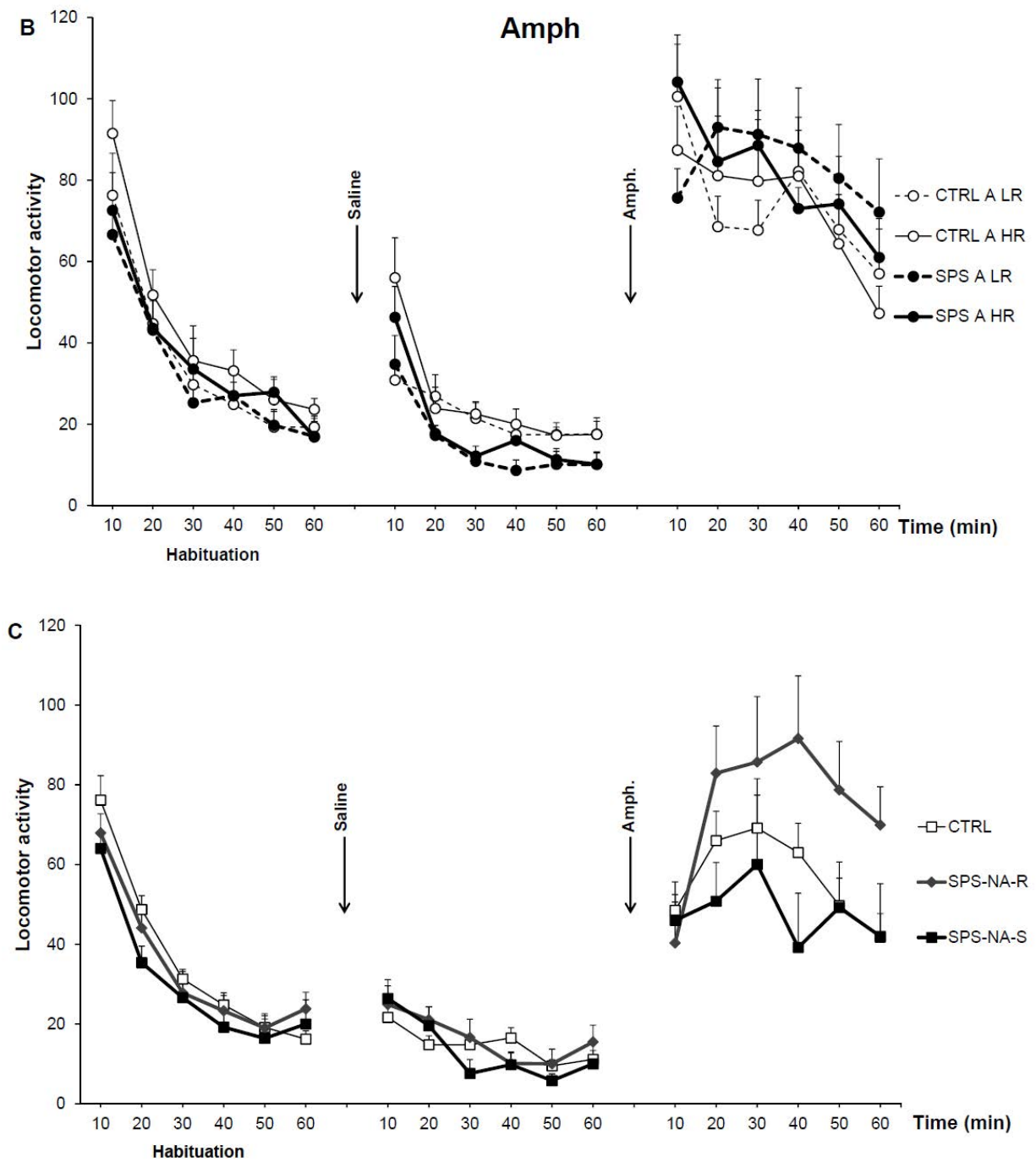


Figure 4: Mean locomotor activity scores (\pm SEM), expressed as the number of quarter turns per 10-min period, for CTRL or SPS, during the amphetamine test delivered 100 days after SPS or handling (CTRL). The locomotor activity was registered during three 1-hour periods: during an habituation phase, after a saline injection (0,9%,1ml/kg, i.p.), and after an amphetamine injection (1mg/kg, 1ml/kg, i.p.). **A** For non-Amphetamine (NA) CTRL and SPS

rats, separated in LR and HR, **B** For amphetamine-treated (A) separated in HR and LR and **C** in non-amphetamine treated rats (NA) when separated in Resilient (R) and Susceptible (S).

When individual differences demonstrated by these six susceptible rats were examined, it appeared that their susceptibility was neither determined by their reactivity to novelty nor their basal level of anxiety as 50% of the Susceptible rats were classified in the upper and lower categories. The susceptibility better fits with the post-SPS level of anxiety, as 83% of the Susceptible rats had a high level of anxiety after SPS. However, the best index was the difference between the level of anxiety determined before and after the SPS as 100% of the susceptible rats were part of those exhibiting the greatest difference in time spent in the open arms (Fisher's exact test $p < .002$).

4. Discussion

The present results showed that SPS induced long-term reactivity to trauma-associated cues with traumatized rats exhibiting some avoidance of the trauma-related olfactory cue, 36 days later and significant freezing to the trauma-associated tone, 43 days later. These findings indicate that environmental cues, such as an odor or a tone present during the trauma, can be associated with the traumatic event. The present results indicate that one of the more reliable PTSD symptom described in human, avoidance, rarely explored in animal models of PTSD, can be demonstrated after a traumatic event in rats [23,24], reproducing previous findings in humans, reporting that trauma-related smells and sounds can serve as strong emotional reminders, suggesting that they may potentially serve to promote re-experiencing [25,26]. They further confirmed our previous data in showing that, relative to controls, SPS significantly decreased the startle response, and increased the anxiety evaluated with the

elevated plus maze test [6]. All these aspects strengthen the validity of SPS as an animal model of PTSD.

Analyses of the data obtained in SPS rats indicated that in fact only some of the exposed rats developed the pathology. When rats were selected on the amplitude of their SPS-induced alterations, only six rats were shown differ from the controls, as well as from the remaining SPS rats, in terms of anxiety, arousal, and reactivity to the trauma-related cues. In addition, our results indicate that Susceptible rats exhibited some generalization between trauma-associated stimuli and new stimuli, an effect that was not obtained in Resilient rats and which has already mentioned in human patients (see also [23,24]). On the basis of these results it can be proposed that only some of the SPS-exposed rats developed symptoms, as in humans [27]. We found that 37.5% of the SPS-exposed rats can be regarded as susceptible to the trauma, a result which is not far from those seen in humans whose probability to develop PTSD after a trauma is around 14%, but can be higher depending on the type of trauma (38.8%, after war combat and even 65% after a rape; [28]). In an attempt to relate the susceptibility to trauma to some behavioral characteristics defined before and after SPS, we found that the susceptibility was not related to their reactivity to novelty, a factor related to susceptibility to psychostimulants [29], stress [30,31], or SPS-induced behavioral sensitization [6], as 50% of the susceptible rats were LR and 50% HR. The susceptibility was not either related to the initial level of anxiety, as 50% of the susceptible rats were classified as anxious and 50% as non-anxious. In fact, the susceptibility seems to be more related to the post-SPS level of anxiety, as 83% of the susceptible rats fell into the category of the most anxious rats, while 100% of them were categorized as those exhibiting the greatest decrease in time spent in the open arm between the pre- and the post-SPS EPM tests.

The data obtained for the non-treated rats during behavioral sensitization were close to those observed in our previous study [6], with SPS inducing a tendency to demonstrate behavioral

sensitization in LR rats, whilst not affecting HR rats. However, in the present study, SPS induced tendencies that did not reach significant levels, possibly due to the behavioral tests involving repeated exposure to trauma-related cues that could be mimicking exposure therapy, known to reduce PTSD symptoms in human [32].

Our data further show a single amphetamine injection is sufficient to induce a long-term sensitization 70 days later, confirming that the effects of a unique amphetamine injection can be maintained over very long periods of time [33–35]. Our findings further indicated that this long-term effect seems to be modulated by individual differences as the sensitization was significant only in LR rats, confirming that LR rats are more readily sensitized, either by d-amphetamine or by trauma, than HR rats [6]. During the amphetamine test, 100 days post-SPS, susceptible and resilient rats reacted differently. In response to an amphetamine injection, SPS-resilient rats demonstrated higher behavioral sensitization than controls, while SPS-susceptible rats tended to be less sensitized than controls. However, the relationship between sensitization and the susceptibility to trauma is far from being clear and requires more investigation to be understood.

Another important point of the present study is the fact that we were able to confirm that a single injection of d-amphetamine delivered 30 days after SPS was able to abolish most of the SPS-induced effects investigated 5 to 14 days later. Amphetamine-treated traumatized rats no longer differed from controls in any of the behavioral tests, while the amphetamine injection *per se* had no behavioral effect, as the two control groups (CTRL-NA and CTRL-A). The amphetamine injection was shown to decrease reactivity to trauma-induced cues by reducing avoidance to the trauma-associated odor, and freezing to the trauma-associated tone. In addition, when treated with amphetamine, none of the SPS rats differed from control rats on more than two behavioral tests, indicating that all of them could be considered as resilient.

Amphetamine is known to stimulate the central nervous system as well as the sympathetic part of the peripheral nervous system. Amphetamine directly enhances the release of three neurotransmitters - dopamine, serotonin and norepinephrine- and secondarily increases levels of oxytocin, a neuropeptide playing a role in affiliation and bonding in mammals [36]. In addition to increasing heart rate and blood pressure, amphetamine may have a positive effect on self-esteem and self-confidence, and provide the ability to control and concentrate; giving a feeling of happiness. Some reports already indicated the beneficial effect amphetamine may have on PTSD. Daly [37] reported the case of a woman, suffering from PTSD with symptoms resistant from current treatments, who experienced almost complete remission of her symptoms following the prescription of an amphetamine treatment for her overweight. The author simply mentioned the role that centrally acting stimulants might have on PTSD. Three case reports confirmed that an amphetamine treatment (methylphenidate sustained action or ritaline, another psychostimulant used in children with hyperactive syndrome, given during 2 weeks or 1 month) has meaningful effects, leading to a dramatic improvement in PTSD symptoms [38]. The author proposed that the effectiveness of the psychostimulant must be related to their propensity to increase dopamine release. During the Second World War, the amphetaminic narcosis was adopted to help traumatized patients [39,40]. It was proposed that the association between barbiturate and amphetamine induced a catharsis during which patients were able to reactivate and retrieve their traumatic memories whilst placed in a quite state. This combination has been shown to improve symptoms of PTSD patients over a long period of time. In the early 1980s, a form of amphetamine, the methylenedioxy methamphetamine (MDMA), also known as 'ecstasy', has been used as an adjunct for psychotherapy by a number of Californian therapists for treatment-resistant PTSD (See [41] for a review). MDMA which increases release of serotonin, noradrenaline, dopamine and oxytocin, is known to induce strong feelings of interpersonal empathy [42]. Greer and Tolbert

(1986) noted that a single session on MDMA-assisted psychotherapy was often sufficient to generate a successful outcome, but that one or two further MDMA-assisted therapy sessions could sometimes be required. Several explanations have been proposed to account for the positive effects of MDMA when given in association with psychotherapy: 1) MDMA increases oxytocin levels, which may strengthen the therapeutic alliance; 2) PTSD is often associated with a reduced hippocampal activity and volume, increased activity in the amygdala and decreased activation of the medial prefrontal cortex [44]. As cerebral imaging indicates that MDMA increases ventromedial prefrontal activity and decreases amygdala activity [45], this treatment may correct PTSD symptoms. 3) MDMA which facilitates the processing of difficult emotions, involving profound components of fear and anxiety, with the help of the psychotherapist, may allow the resolution of PTSD patients problems [46].

It must be underlined that efficient amphetamine therapies always combine two major components: first, the induction of a relaxed state and a positive mood due to the amphetamine treatment, and second, the reactivation of the traumatic memories induced by a trusted therapist. Recently, we provided evidence indicating that when reactivated, memories are malleable, to allow introduction of new information such as new context within a reactivated memory [47]. We propose that reactivating traumatic memories, while the patient is placed in a positive mood, could induce the integration of this positive mood within the traumatic memory, rendering it less traumatic than it was initially. In the present experiment, the amphetamine was injected in the room where the SPS was delivered. Exposure to the experimental context is known to be an effective way to reactivate memories [48,49]. The reactivation of the traumatic memory, while the subject is in a reassuring internal state could induce a remodeling of the initial traumatic memory that could account for the long-term effect of this combination of events, and its long term maintenance [50]. The present study, demonstrating that remodeling effects can be observed in an animal model of PTSD, confirms

and strengthens previous results in humans and offers new therapeutic perspectives in the field of neuropsychiatric pathologies.

Acknowledgments

Daniel Toledano was supported by DGA/CNRS (Délégation générale de l'armement/Centre National de la recherche scientifique) PhD fellowship. We thank Sabrina Davis for the correction of the English text, and Pascale Veyrac and Nathalie Samson-Desvignes for the animal care.

Financial Disclosures

The authors declare no conflict of interest.

References

- [1] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR*. American Psychiatric Association; 2000.
- [2] Breslau N, Kessler RC. The stressor criterion in DSM-IV posttraumatic stress disorder: an empirical investigation. *Biol Psychiatry* 2001;50:699–704.
- [3] North CS, Suris AM, Davis M, Smith RP. Toward validation of the diagnosis of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:34–41.
- [4] Yamamoto S, Morinobu S, Takei S, Fuchikami M, Matsuki A, Yamawaki S, et al. Single prolonged stress: toward an animal model of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2009;26:1110–7.
- [5] Liberzon I, Krstov M, Young E a. Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22:443–53.
- [6] Toledano D, Tassin J, Gisquet-Verrier P. Traumatic stress in rats induces noradrenergic-dependent long-term behavioral sensitization: role of individual differences and similarities with dependence on drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 2013 Dec;230(3):465–76.
- [7] Serova LI, Tillinger A, Alaluf LG, Laukova M, Keegan K, Sabban EL. Single intranasal neuropeptide Y infusion attenuates development of PTSD-like symptoms to traumatic stress in rats. *Neuroscience* 2013;236:298–312.
- [8] Ganon-Elazar E, Akirav I. Cannabinoids prevent the development of behavioral and endocrine alterations in a rat model of intense stress. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:456–66.
- [9] Imanaka A, Morinobu S, Toki S, Yamawaki S. Importance of early environment in the development of post-traumatic stress disorder-like behaviors. *Behav Brain Res* 2006;173:129–37.
- [10] Harada K, Yamaji T, Matsuoka N. Activation of the serotonin 5-HT_{2C} receptor is involved in the enhanced anxiety in rats after single-prolonged stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;89:11–6.
- [11] Iwamoto Y, Morinobu S, Takahashi T, Yamawaki S. Single prolonged stress increases contextual freezing and the expression of glycine transporter 1 and vesicle-associated membrane protein 2 mRNA in the hippocampus of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:642–51.
- [12] Kohda K, Harada K, Kato K, Hoshino A, Motohashi J, Yamaji T, et al. Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. *Neuroscience* 2007;148:22–33.
- [13] Takahashi T, Morinobu S, Iwamoto Y, Yamawaki S. Effect of paroxetine on enhanced contextual fear induced by single prolonged stress in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;189:165–73.
- [14] Wang W, Liu Y, Zheng H, Wang HN, Jin X, Chen YC, et al. A modified single-prolonged stress model for post-traumatic stress disorder. *Neurosci Lett* 2008;441:237–41.
- [15] Yamamoto S, Morinobu S, Fuchikami M, Kurata A, Kozuru T, Yamawaki S. Effects of single prolonged stress and D-cycloserine on contextual fear extinction and hippocampal NMDA receptor expression in a rat model of PTSD. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2108–16.
- [16] Yamamoto S, Morinobu S, Iwamoto Y, Ueda Y, Takei S, Fujita Y, et al. Alterations in the hippocampal glycinergic system in an animal model of posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 2010;44:1069–74.

- [17] Khan S, Liberzon I. Topiramate attenuates exaggerated acoustic startle in an animal model of PTSD. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;172:225–9.
- [18] Harvey BH, Naciti C, Brand L, Stein DJ. Endocrine, cognitive and hippocampal/cortical 5HT 1A/2A receptor changes evoked by a time-dependent sensitisation (TDS) stress model in rats. *Brain Res* 2003;983:97–107.
- [19] Harvey BH, Oosthuizen F, Brand L, Wegener G, Stein DJ. Stress-restress evokes sustained iNOS activity and altered GABA levels and NMDA receptors in rat hippocampus. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;175:494–502.
- [20] Horesh D, Solomon Z, Zerach G, Ein-Dor T. Delayed-onset PTSD among war veterans: the role of life events throughout the life cycle. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2011;46:863–70.
- [21] Walf A, Frye C. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc* 2007;2:322–8.
- [22] Rouanet H, Bernard J, Leroux B. *Statistiques en sciences humaines: Analyse inductive des données*. Dunot. Paris: 1990.
- [23] Pamplona F, Henes K, Micale V, Mauch CP, Takahashi RN, Wotjak CT. Prolonged fear incubation leads to generalized avoidance behavior in mice. *J Psychiatr Res* 2011;45:354–60.
- [24] Philbert J, Pichat P, Beeské S, Decobert M, Belzung C, Griebel G. Acute inescapable stress exposure induces long-term sleep disturbances and avoidance behavior: a mouse model of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Behav Brain Res* 2011;221:149–54.
- [25] Liberzon I, López JF, Fligel SB, Vázquez DM, Young E a. Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to post-traumatic stress disorder. *J Neuroendocrinol* 1999;11:11–7.
- [26] Vermetten E, Schmahl C, Southwick SM, Bremner JD. Positron tomographic emission study of olfactory induced emotional recall in veterans with and without combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:8–30.
- [27] Yehuda R. Risk and resilience in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 1:29–36.
- [28] Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:1048–60.
- [29] Piazza P V, Deminière JM, Le Moal M, Simon H. Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* 1989;245:1511–3.
- [30] Duclot F, Hollis F, Darcy MJ, Kabbaj M. Individual differences in novelty-seeking behavior in rats as a model for psychosocial stress-related mood disorders. *Physiol Behav* 2011;104:296–305.
- [31] Duclot F, Kabbaj M. Individual differences in novelty seeking predict subsequent vulnerability to social defeat through a differential epigenetic regulation of brain-derived neurotrophic factor expression. *J Neurosci* 2013;33:11048–60.
- [32] Rothbaum BO, Schwartz AC. Exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *Am J Psychother* 2002;56:59–75.
- [33] Robinson TE, Becker JB, Presty SK. Long-term facilitation of amphetamine-induced rotational behavior and striatal dopamine release produced by a single exposure to amphetamine: sex differences. *Brain Res* 1982;253:231–41.

- [34] Valjent E, Bertran-Gonzalez J, Aubier B, Greengard P, Hervé D, Girault J-A. Mechanisms of locomotor sensitization to drugs of abuse in a two-injection protocol. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:401–15.
- [35] Vanderschuren LJ, Schmidt ED, De Vries TJ, Van Moorsel C a, Tilders FJ, Schoffelmeer a N. A single exposure to amphetamine is sufficient to induce long-term behavioral, neuroendocrine, and neurochemical sensitization in rats. *J Neurosci* 1999;19:9579–86.
- [36] Lim MM, Young LJ. Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Horm Behav* 2006;50:506–17.
- [37] Daly OE. The use of stimulants in the treatment of post traumatic stress disorder: case report. *Hum Psychopharmacol* 2000;15:295–300.
- [38] Houlihan DJ. Psychostimulant treatment of combat-related posttraumatic stress disorder. *J Psychopharmacol* 2011;25:1568–72.
- [39] Crocq L. *Traumatismes psychiques de guerre (Les)*. Odile Jacob. 1999.
- [40] Delay J. Sur les explorations pharmacodynamiques en psychiatrie: narco-analyse et choc amphotaminique. *Proc R Soc Med* 1949;42:491–6.
- [41] Parrott C. The psychotherapeutic potential of MDMA (3,4-methylenedioxyamphetamine): an evidence-based review. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191:181–93.
- [42] Johansen PØ, Krebs TS. How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. *J Psychopharmacol* 2009;23:389–91.
- [43] Greer G, Tolbert R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoactive Drugs* 1986;18:319–27.
- [44] Rauch SL, Shin LM, Phelps E a. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry* 2006;60:376–82.
- [45] Gamma A, Buck A, Berthold T, Liechti ME, Vollenweider FX, Hell D. 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [¹⁸F]-PET in healthy humans. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:388–95.
- [46] Doblin R. A clinical plan for MDMA (Ecstasy) in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD): partnering with the FDA. *J Psychoactive Drugs* 2002;34:185–94.
- [47] Gisquet-Verrier P, Riccio DC. Memory reactivation effects independent of reconsolidation. *Learn Mem* 2012;19:401–9.
- [48] Deweer B, Sara SJ, Hars B. Contextual cues and memory retrieval in rats: Alleviation of forgetting by a pretest exposure to background stimuli. *Anim Learn Behav* 1980;8:265–72.
- [49] Gisquet-Verrier P. Hypersensitivity to cue-elicited memory reactivation as a possible source for psychiatric pathologies such as relapse to drug addiction and post traumatic. In: Sylvie Granon, editor. *Endophenotypes Psychiatr. Neurodegener. Disord. Rodent Model.*, 2009, p. 41–82.
- [50] Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B, et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol* 2013;27:28–39.

ARTICLE 3

Effets d'injections répétées d'amphétamine sur le comportement et la sensibilisation comportementale modulée par la réaction à la nouveauté: comparaison et effets additifs avec un modèle animal de l'ESPT.

Ce troisième article approfondit l'hypothèse selon laquelle la dépendance aux drogues et l'ESPT résultent d'un dysfonctionnement neurobiologique commun, pouvant entraîner une sensibilité accrue aux indices environnementaux expliquant les reviviscences caractérisant ces pathologies. Notre équipe propose que les reviviscences résultent d'un découplage entre les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques, un phénomène initialement proposé après des injections répétées de drogues chez la souris et sous-tendant une sensibilisation comportementale et neurochimique.

Les résultats obtenus dans le premier article supportent notre hypothèse en montrant que les rats exposés à un modèle animal de l'ESPT, le single prolonged stress (SPS), manifestent une sensibilisation comportementale en réponse à une injection d'amphétamine. Cependant, alors qu'après des injections répétées d'amphétamine, la sensibilisation comportementale est obtenue sur l'ensemble des rats, après le SPS, la sensibilisation n'est observée que chez les animaux faiblement réactifs à la nouveauté (LR) alors les rats fortement réactifs (HR) montrent une désensibilisation. Le premier but de cette étude est de déterminer les effets sur le comportement et sur la sensibilisation d'injections répétées d'amphétamine, réalisées soit en injections séparées, comme chez la souris, ou en injections massées, comme dans les conditions du traumatisme. Le deuxième but est de déterminer si des animaux déjà « découplés » par la drogue montrent un renforcement des altérations du comportement lorsqu'ils sont exposés aux SPS.

Résultats :

Nos données montrent que les injections séparées (AS) conduisent à une sensibilisation identique à celle obtenue chez les souris après un protocole similaire. Avec les injections groupées (AG), les données reproduisent la sensibilisation obtenue après un trauma, avec une sensibilisation chez les rats LR et une désensibilisation chez les rats HR. Nous proposons une hypothèse postulant que cette désensibilisation pourrait en fait résulter d'une hyper-noradrénergie, qui en désensibilisant le récepteur alpha-1B, réduirait le niveau de dopamine fonctionnelle et donc l'activité locomotrice.

Nos données montrent également que la présentation d'indices associés aux injections de drogue, entraîne une augmentation de l'activité locomotrice chez les animaux injectés à l'amphétamine, mais pas chez ceux injectés à la saline, avec un effet plus important chez les AS que chez les AG.

Enfin, l'exposition aux SPS d'animaux préalablement injectés à l'amphétamine augmentent le niveau d'anxiété, l'évitement à une odeur associé au traumatisme et amplifie la diminution de la réponse de sursaut. Ces animaux présentent également une activité locomotrice supérieure à celle d'animaux ne recevant que le SPS.

Conclusion :

Ces données renforcent les ressemblances des effets induits par des injections répétées d'amphétamine et l'exposition à un traumatisme, tant au niveau des conséquences comportementales que sur la sensibilisation comportementale, suggérant la mise en jeu d'un circuit commun dans ces deux situations. Nos données montrent qu'un stress traumatique aggrave les modifications comportementales induites par la drogue chez des animaux sensibilisés à l'amphétamine, suggérant que stress et trauma peuvent agir sur ce circuit commun. Enfin, nos données montrent que l'exposition à des indices de rappel liés à la drogue peut mettre en jeu ce processus, confirmant que ce type d'indice a une action similaire à celle de l'amphétamine.

Dans leur ensemble, ces données renforcent notre hypothèse d'une base physiologique commune entre addiction et ESPT et soutienne la position selon laquelle l'hypersensibilité aux indices de rappel pourrait résulter d'un découplage entre les systèmes monoaminergique.

Effects of Repeated Amphetamine injections on Subsequent Behavior
and on Delayed Behavioral Sensitization are Modulated by Individual
Differences in Novelty-Seeking:
Comparative and Additive Effects with an Animal PTSD Model

Daniel Toledano¹⁻² and Pascale Gisquet-Verrier¹⁻²

¹CNRS, Centre de Neurosciences Paris-Sud, Université Paris-Sud UMR 8195, F-91405
Orsay, France ;

²Université Paris-Sud, UMR 8195, Orsay, F-91405, France.

Daniel Toledano, Centre de Neurosciences Paris Sud, UMR 8195, Bât 446, Université Paris
Sud, 91405 Orsay Cedex, France ; daniel.toledano@u-psud.fr; tel 33-(0)1-69-15-70-26

Address correspondance to Pascale Gisquet-Verrier, PhD, Centre de Neurosciences Paris Sud,
UMR 8195, Bât 446, Université Paris Sud, 91405 Orsay Cedex, France ; pascale.gisquet@u-psud.fr;
fax 33-(0)1-69-15-77-26 ; tel 33-(0)1-69-15-49-79

Abstract

Our previous data showed that SPS, an animal model of PTSD, induced a behavioral sensitization (expression of uncoupling) in response to a unique amphetamine injection modulated by novelty seeking, with a sensitization in low responders to novelty (LR) and desensitization in High responders to novelty (HR). This result was at distance from those obtained in mice after repeated amphetamine injections for which a behavioral sensitization were obtained for all mice. The first aim of the present paper was to study the behavioral sensitization and the behavioral consequences of four repeated injections delivered either during four consecutive days, as for mice or during a single session, as the PTSD model in rats. In addition, we tested the combined effect of repeated amphetamine injection and trauma, relative to the trauma alone. Our results showed that grouped injections increased anxiety, avoidance of a drug-associated cues as well as the startle response when compared to separated injections. Separated injection lead to a behavioural sensitization close to the one describe for mice, while grouped injection reproduced the behavioural sensitization obtained after a trauma. In addition, increased locomotor activities were obtained in response of drug-associated cues either in grouped or separated injections. Finally, exposure to trauma after repeated drug injections exacerbated anxiety, avoidance and startle response, suggesting that both trauma and drug impact the same processes but that the amphetamine injections did not led to a maximal effect. Taken together, these data support the hypothesis drug addiction and PTSD act on a common relying process, which increase their sensitivity to reminder cues. The present results further support that this hypersensitivity to cues may be based upon the uncoupling of monoaminergic systems.

Introduction

Dependence to drug of abuse and posttraumatic stress disorder (PTSD) both result from exposures to extreme stimuli. Both are associated with vivid re-experiencing effects generally induced by environmental cues associated to trauma or drug taking. In both cases, the revivification episodes maintain the pathologies and may also precipitate relapses even after a long period of remission. These elements combined to a high frequency of comorbidity between PTSD and drug addiction suggest that common mechanisms underlie their dramatic increase of reactivity to reminder cues (Gisquet-Verrier, 2009). We have proposed that re-experiencing may result from the uncoupling of the noradrenergic and the serotonergic systems (Toledano *et al*, 2013). Initially, the uncoupling hypothesis has been proposed, after repeated exposures to drug of abuse in mice, to account for behavioral sensitization (increases in locomotor activity) and neurochemical sensitization (increases in noradrenaline and serotonin release), in response to a single psychostimulant injection (Lanteri *et al*, 2008; Salomon *et al*, 2006; Tassin, 2008). We recently provided findings supporting our hypothesis (Toledano *et al*, 2013) by showing that rats exposed to an animal model of trauma, the single prolonged stress (SPS; Liberzon *et al*, 1997) exhibited, 15 to 90 days later, a behavioral sensitization, which was not observed after only 4 days. In addition, we showed that the behavioral sensitization was no longer expressed after 21 days when SPS was preceded by a clonidine injection, preventing noradrenergic release. This result replicates data obtained after repeated exposures to drugs of abuse in mice (Doucet *et al*, 2013) and indicates that the involvement of the noradrenergic system. However, while after repeated drug injections, the behavioral sensitization was observed in the whole group of rats, after the SPS, the behavioral sensitization was only achieved in rats weakly reactive when exposed to a novel environment, labeled as low responders (LR) as opposed to high responders (HR). This individual difference is originally known to modulate the sensitivity to drug of abuse (Piazza *et al*, 1989)

and to modulate the initiation and development of the behavioral sensitization (Hooks *et al*, 1991).

However, after repeated psychostimulant injections we were unable to find any results in the literature concerning the effects of HR/LR individual differences during the expression of the sensitization, during a delayed amphetamine test. Thus the first aim of the present study was to determine whether HR/LR might affect the expression of a behavioral sensitization, in the same way as observed after a trauma. Since the main difference between both experimental designs used for drug and trauma was the way of the exposure: several successive days for the drug and a single session for the trauma, it was decided to compare the expression of the behavioral sensitization when the repeated amphetamine injections were delivered during either four consecutive days or a single day.

According to our hypothesis, drug and trauma exposures both lead to the uncoupling of the monoamine systems. As a consequence, one may expect that rats already “uncoupled” by drug use, exhibit strengthened behavioral alterations when subsequently exposed to a trauma in comparison to rats exposed only to the drug or to the trauma. In order to test this hypothesis, rats receiving four amphetamine or saline injections delivered either in four consecutive days or in a single day were compared when performing several behavioral tests and during a two week-delayed amphetamine test. In a second time these rats, as well rats non-injected but trained in all the behavioral tests, were exposed to the SPS procedure and compared during another series of behavioral tests, preceding a final delayed amphetamine test

Materials and methods

Animals

The subjects were 80 male Sprague Dawley rats (Charles River Laboratories, France) weighing 250-275g upon arrival. They were housed in pairs under a 12-h light/dark cycle (lights on at 07:30), with food and water freely available. They were habituated to the animal colony room at least 6 days prior to the start of the experiments, during which they were handled, numbered and weighed. All efforts were made to minimize the number of animals used and their discomfort. All experiments were approved by the ethic committee "Ile-de-France" Paris 1 (ethics approval number 2012-0004) and in accordance with the European Communities Council Directive [2010/63/EU, 22 September 2010].

Drugs

D-amphetamine sulfate (Sigma-Aldrich, Saint Quentin Fallavier, France) was dissolved in saline (0,9%) before use. Amphetamine was injected in i.p. (1mg/kg/ml) with the drug expressed as the weight of the salt.

Behavioral Protocols

Video tracking system

An ANY-maze™ (Stoelting Co, Wood Dale, USA) flexible video tracking system was used to automate testing in the elevated plus maze, Ligh/Dark exploration and avoidance to a drug related odor =. A video camera was placed above the apparatus and the information was relayed to the monitor in an adjoining room to score the behavior in real time.

Elevated Plus Maze test

The Elevated Plus Maze (EPM) test was performed to determine the level of anxiety (Walf and Frye, 2007). The apparatus, constructed of black PVC was 60 cm above the floor and placed in a dimly lit room. Four arms (50 cm long and 11 cm wide, two open and two closed with 50 cm high walls), were arranged in a cross with two arms of the same type facing each other. At the start of the experiment the animal was placed in the center of the maze facing a closed arm. Eighty percent of the animal's full body entering the open or the closed arm was considered an entry, while an exit was defined as 70% outside the area. At the end of a 5 min period, rats were returned to their home cages and the plus maze was cleaned with a 70% ethanol solution. The relative percentage of time spent in the open arms, $\text{time in the open arms} / (\text{time open arms} + \text{closed arms}) * 100$, was used as an index of anxiety. For each cohort, the median score of the index of anxiety was determined, based on the scores for each rat.

Locomotor activity tests

Eight circular corridors (Imetronic, Pessac, France) were constructed of black Plexiglas sidewalls and stainless steel running platforms. The outside radius of the inner wall was 32 cm while the inside radius of the outer wall was 60 cm, producing a running corridor of 14 cm. Four infrared beams were placed 5 cm above the floor, every 90°. The locomotor activity was counted when animals interrupted two successive beams and thus had traveled a quarter of the circular corridor. The number of quarter turns, recorded via a computer fitted with appropriate software, was used as an index of the locomotor activity.

HR/LR determination

This index was determined when rats were placed for the first time in a circular corridor for one hour in order to monitor their locomotor activity. The half of the animals below the median score was classified as low responders (LR) to novelty, and the other half, above the

median score, classified as high responders (HR). For each cohort, the median score of the total activity was determined on the basis of the activity scores for each rat over the 1 hr period. HR and LR rats were then divided into two matched groups on the basis of their level of anxiety where some of each group would be subjected to the amphetamine exposure, or would be subjected to the saline exposure and another control group were non-injected.

Repeated amphetamine exposures:

For the [separated amphetamine exposures](#), rats were injected on four consecutive days,. Each day, rats were introduced in a circular corridor and their spontaneous activity was recorded for 60 min (habituation to the experimental procedure). Then, rats received intraperitoneal saline injection (0,9%, 1ml/kg, i.p.), and their activity was recorded for 60 min. Finally, rats were injected intraperitoneally with d-amphetamine (1 mg/kg/ml), and their locomotor responses were recorded for an additional 60-min period. During this treatment phase, each amphetamine injection was associated with a tone (metronome beats) and an odor (10 µl of lemon oil poured on filter paper).

For the [grouped amphetamine exposures](#), rats were injected four time on a single session. Rats were introduced in a circular corridor and their spontaneous activity was recorded for a 60 min period (habituation to the experimental procedure). Rats then received saline injection (0,9%, 1ml/kg, i.p.), and their activity was recorded for another 60 min period. Finally, rats were received four d-amphetamine injections (1 mg/kg/ml) separated by 40-min time interval. Their locomotor responses were recorded during all this injection period (160 min) and during an additional 60-min period taking place after the last injection. The amphetamine phase was associated with a tone (metronome beats) and an odor (10 µl of lemon oil poured on filter paper).

Amphetamine test:

The amphetamine test was identical to an [amphetamine exposure](#) in the [separated injection](#) condition described above, but there were no associated cues.

Cue-test:

The cue-test was similar to the amphetamine test but during the third hour, instead of receiving an amphetamine injection, rats were exposed to the amphetamine-associated cues (metronome beats plus lemon oil), or to the SPS-associated cues (lemon odor plus radio noise).

Light/dark exploration

Anxiety is assumed to be high when the latency to enter the light box is high. Rats were placed in the open-field previously described that was equally divided into 2 compartments: one compartment was brightly lit (25 lux) while the other was dark (6 lux). The rat was placed in the dark side and was free to explore the apparatus during a 5-min period. The latency to enter the lighted side was recorded. Rats were considered to have entered the light compartment when the rat's entire body had passed the separation between the two compartments.

Avoidance of a drug or trauma-associated odor

The avoidance of trauma-associated odor was conducted in a Y-maze apparatus constructed of black PVC and comprising three arms (17 cm wide x 40 cm long x 21,5 cm high). A piece of filter paper soaked in 10 µl of banana oil (new odor) or almond oil (amphetamine-associated odor), for drug injections, and peppermint oil (new odor) or lemon oil (SPS-associated odor), for SPS was placed under the grids of two different arms, while the third arm was free of specific odor. The location of the scented arms varied during the two days in

which the experiment was conducted in order to prevent any bias for a preferred arm. Each rat was placed in the center of the maze with its head directed towards the non-odor arm, and left to freely explore the maze for 5 minutes. Time spent in each section of the maze was recorded automatically with the ANY-maze system. An entry was recorded when 80% of the animal's full body entered the open or closed arm, while an exit was defined as 70% outside of the area. At the end of the test, rats were returned to their home cage and the Y-maze was cleaned with a 70% ethanol solution. Time spent in the arms containing the amphetamine-associated odor and the new odor served as an index of avoidance.

Acoustic Startle Response (ASR)

Two startle chambers (Colombus instruments, Ohio, USA) were used. Each chamber (60x45x43cm) included a ventilated, sound-attenuated lighted box providing a 68dB background noise and contained a Plexiglas box (29x16.5x25cm) equipped with a speaker and fitted with a piezoelectric accelerometer. In order to restrict movements during the test, rats were placed in a wire mesh cage (13x20x8 cm) enclosed in the Plexiglas box. The ASR session began with a 5-min acclimation period, followed by a series of five white noise sounds (1dB; 20 ms; 20 sec intersound interval) to define the baseline. Trials consisted of 30 consecutive presentations of 30 ms, 115 dB sounds (white noise), delivered over a 10-minute period with intersound intervals ranging from 16 to 24 sec. Each chamber was cleaned thoroughly with a 70% ethanol solution between tests. The startle response was calculated by subtracting the baseline (in grams) from the peak amplitude.

Single Prolonged Stress

Single Prolonged Stress (SPS; Liberzon *et al*, 1997) detailed elsewhere (Toledano *et al*, 2013) used in the present experiments was induced in the presence of additional cues which were later used as trauma reminders. A radio noise (80dB) was present throughout SPS. Rats were first individually restrained for two hours in a transparent conical Plexiglas restriction container (21x7.5cm) with a hole in the small end of the cone allowing rats to breath freely. This was in proximity a small plastic containing a piece of cotton wool soaked in lemon oil (100µl) (trauma-associated odor). Immediately upon their removal, rats were individually placed in a water tank (57,5 cm of depth; 26,5 cm of diameter) filled two-thirds from the bottom with water (25°C) in such a way that rats were unable to rest by using its tail for support, for a 20-min forced swim. Each rat was then dried before being placed in a cage under a lamp for a 15 min-rest. Finally, rats were enclosed in a small chamber (19.5x14x11.5 cm), saturated in CO₂ induced by dry ice, until loss of consciousness (about 45-50 seconds). They were then quickly removed and carefully observed until complete recovery, before being returned to their home cage. All rats remained undisturbed in their home cages until experimental manipulation.

Statistics

Statistical analyses were performed using, with two-way analyses of variance (ANOVAs) where Amphetamine vs Saline and, Separated vs Grouped injections for the first part of the study and SPS+Amph vs SPS+ no injection, for the second part, were between-group factors and duration of the test was a within-group factor for locomotor activity. These analyses were completed by planned comparisons. All parameters were analyzed with contrast ANOVAs, using VAR3 software (Rouanet *et al*, 1990). Significant differences were set at $p < 0.05$.

Results

A- Effects of repetitive drug exposures on behavioral tasks and delayed amphetamine test in LR and HR rats

This experiment compared rats receiving four amphetamine (A) or saline (S) injections delivered in two different conditions. In the first condition, rats received their injections during four consecutive days (Separated: S; AS: n= 16 and SS: n= 16), reproducing the experimental paradigm leading to uncoupling in mice (Tassin, 2008). In the second condition, rats received the four amphetamine or saline injections within the same day (Grouped: G; AG: n= 16 and SG: n= 16), in order to reproduce the experimental paradigm used with trauma in our previous experiments (Toledano *et al*, 2013). An additional only-trained group received no injection but was tested in all the behavioral tasks, except the amphetamine test. This group served as a control group for the second part of the present experiment (part B). As illustrated in Figure 1, behavioral tests started two weeks after the injections.

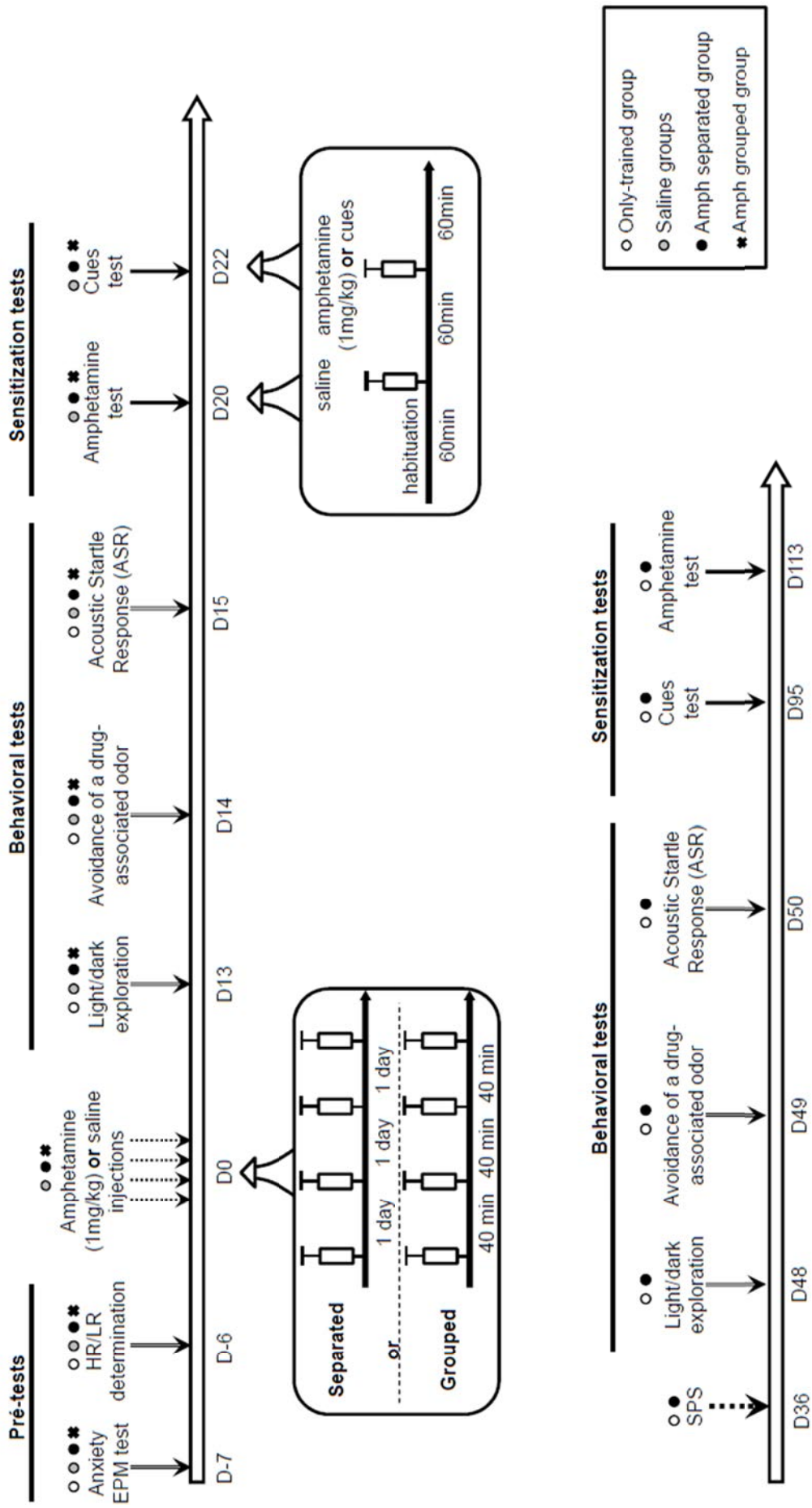


Figure 1: Timeline of general protocol. Rats were first evaluated for their level of anxiety using in elevated plus maze (EPM) test (Day-7). The day after (Day-6), rats were exposed to the locomotor activity test, and classified as either high responder (HR) or low responder (LR). Rats were then (Day 0) received four d-amphetamine injections (A: 1mg/kg, 1ml/kg, i.p.) or saline injections. Half of the animals received separated amphetamine exposures, i.e. injected on four consecutive days, while the other half received grouped amphetamine exposures, i.e. injected four times on a single session separated by 40-min time interval. Behavioral tests began 13 days after drug injections with a light/dark exploration test, which was followed by an odor discrimination test (D14) and an acoustic startle response (ASR) test (D15). At Day 20, rats received an “amphetamine test” in order to test their behavioral sensitization. During three consecutive 1-h periods they were placed in the circular corridor and their locomotor activity was recorded: first, during an habituation period, then after a saline injection (0,9%, 1ml/kg i.p.) and finally a d-amphetamine injection (1ml/kg, i.p.). At Day 22, rats received a “cues test”, but instead of receiving an amphetamine injection, rats were exposed to the amphetamine-associated cues. Amphetamine separated group and only-trained group were (D36) exposed to the single prolonged stress procedure (SPS) and then re-test with a light/dark exploration test (D48), followed by an odor discrimination test (D49) and an acoustic startle response (ASR) test (D50). At Day 95 rats received a “cues test” then an “amphetamine test” (D113).

Light/dark exploration

We used this test to measure anxiety-related behaviors, which capitalizes on rodents' avoidance of brightly illuminated areas and exploratory activity (Crawley, 1985). A two way ANOVA performed on the latency to enter in the lighted part of the box revealed a significant effect of injection ($F(1, 55) = 7.74, p < .01$), no effect of Amphetamine ($F < 1$) and a significant interaction between these two factors ($F(1, 55) = 4.45, p < 0.5$). Complementary analyses indicated that while the two saline groups behaved similarly, rats receiving grouped injections exhibited larger latencies than their controls, while the reverse tendency was observed in rats receiving separated injections, leading to a significant difference between the two amphetamine groups (AS vs AS: $F(1, 27) = 10.85, p < .003$), indicating that grouped injections increased anxiety relative to separated (Figure 2A).

These results indicate that injection conditions have significant opposite effects on anxiety: separated repeated amphetamine injections tended to decrease anxiety, while repeated injections tended to increase anxiety.

Avoidance of a drug-associated odor

Here, we compared the time spent by rats in each of the three arms of the Y maze filled with either the smell associated with the injections (almond), a new odor (banana), or no odor. A three-way ANOVA conducted on this parameter (Figure 2B) indicated a significant effect of Amphetamine ($F(1, 60) = 8.29, p = .005$), a significant effect of Arm ($F(2, 120) = 9.07, p < .001$), and no effect of Injection condition ($F(1, 60) = 3.04, p = .08$). Significant interactions between Injection condition and Arm and between Amphetamine and Arms were also obtained ($F(2, 120) = 3.80, p = 0.025$; $F(2, 120) = 2.92, p = 0.056$, respectively). Complementary analyses showed that injections conditions had no effect in the arm with no odor nor in the arm filled with a new odor but significantly affected times spent in the arm containing the

drug associated odor ($p < .01$), with rats receiving grouped injections spending significantly less time in that arm than those receiving saline (AG vs SG: $F(1, 30) = 4.31, p < .05$) and also significantly less time than rats receiving separated amphetamine injections (AG vs AS: $F(1, 30) = 6.01, p < .02$).

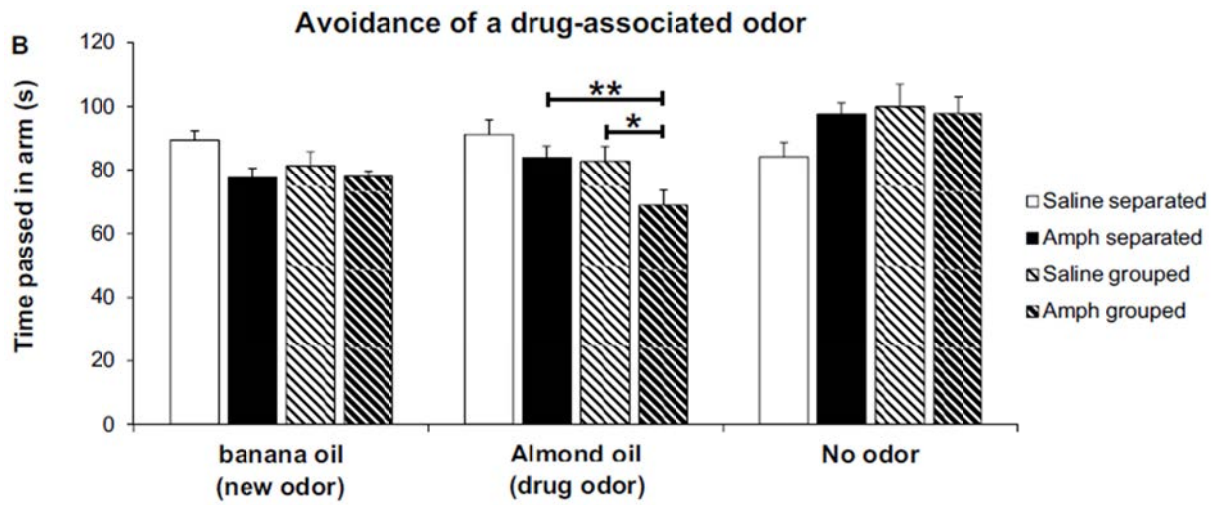
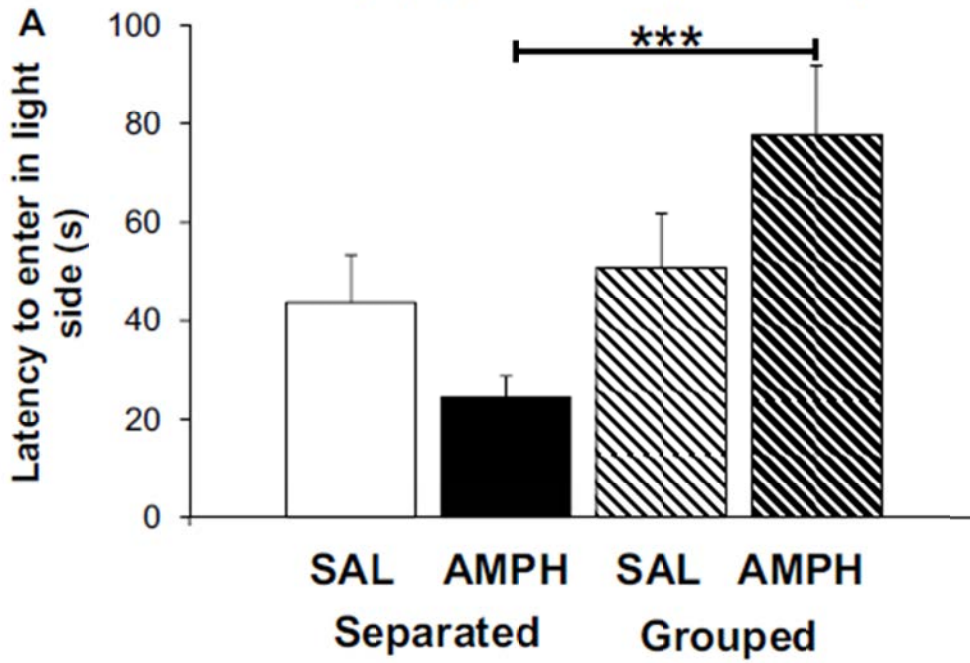
In all, these results indicated that amphetamine injections induced an avoidance of the associated odor when amphetamine was delivered with grouped injections, suggesting that grouped injections were more stressful than separated injections.

Acoustic Startle Response (ASR)

The average of the 30 trials obtained during the acoustic startle test is illustrated on Figure 2C. An ANOVA performed on these results indicated a significant effect of Injection condition ($F(1, 58) = 4.53, p = .035$), no effect of Amphetamine but a significant interaction between Amphetamine and Injection condition ($F(1, 58) = 4.53, p = .035$). Complementary analyses indicated a significant difference between the two groups of rats injected with amphetamine, the AS group exhibiting significantly lower startle responses than the AG group ($F(1, 29) = 14.46, p < .001$).

The present results indicate that repetitive amphetamine injections affected the auditory startle response in a different way, depending whether the injections were grouped or separated. While separated injections tended to decrease the startle responses, the grouped injections tended to have the reverse effect, leading to significant difference between the two conditions.

Anxiety (Light/dark exploration)



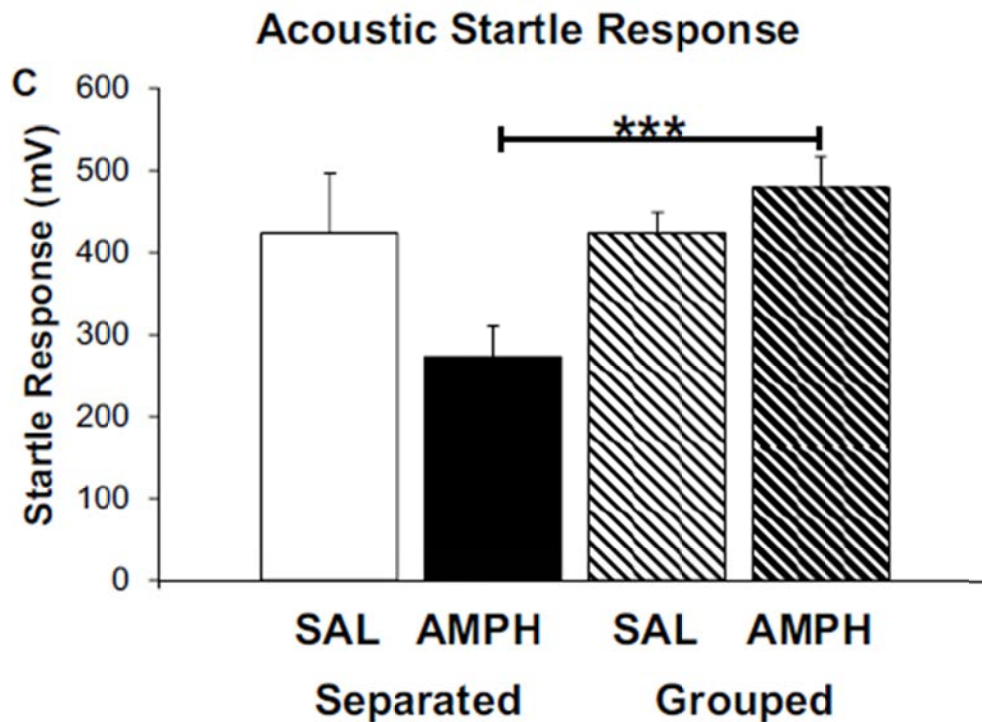


Figure 2: Behavioral performance obtained in animals received separated amphetamine (or saline) exposures or animals received grouped amphetamine (or saline) exposures.

A Latency (s) to enter in light side of light/dark exploration during a 5 min period of time. **B** Time spent in the arm of a Y maze associated with a new odor (banana), with the drug-associated odor (almond) and no odor, during a 5-min period of time. **C** Mean acoustic startle response. Data are expressed as mean \pm standard error to the mean (SEM). *.05>p>0.25, **.025>p>.01; ***.01>p>.001.

Amphetamine-induced behavioral sensitization expression

Twenty days after the end of the drug exposure, the four groups of rats received an amphetamine test comprising a 1-hour habituation phase, followed by a saline injection and a 1-hour recording phase and finally an amphetamine injection followed by a 1-hour recording phase (figure 3). Two-way ANOVA conducted on the locomotor activity of these rats after a single amphetamine injection showed a significant effect of amphetamine ($F(1, 52)=42.46$,

$p < .001$), a significant effect of Time ($F(5, 260) = 15.95$, $p < .001$), no effect of Injection condition ($F(1, 52) = 1.03$, ns), but significant interactions between Amphetamine and Injection condition ($F(1, 52) = 7.07$, $p = .01$), as well as between Amphetamine and HR/LR ($F(1, 52) = 15.32$, $p < .001$). Complementary analysis indicated that both amphetamine treated groups demonstrated higher locomotor activities than their respective controls (AS vs SS : $F(1, 26) = 57.74$, $p < .001$; AG vs SG : $F(1, 26) = 5.83$, $p < .03$). In addition, there was a significant difference between the two amphetamine groups with a significantly higher locomotor activity for the separated injection group than the grouped injection group ($F(1, 26) = 4.66$, $p < .04$).

When HR and LR rats were considered (Figure 3C), our results indicated that separated amphetamine injection induced a delayed behavioral sensitization in both LR and HR rats ($F(1, 12) = 67.67$, $p < .001$ and $F(1, 14) = 12.65$, $p = .003$, respectively), with no difference between HR and LR rats. For the grouped amphetamine injection rats, the behavioral sensitization was only obtained for the LR but not for the HR rats ($F(1, 14) = 12.94$, $p < .003$). In addition, in the amphetamine groups, the HR grouped-injection rats developed significantly less motor activity groups than the HR separated-injection rats ($F(1, 12) = 8.26$, $p < .02$), and than LR grouped-injection Group ($F(1, 13) = 4.70$, $p < .05$), while LR grouped- and separated-injection rats behaved similarly ($F < 1$).

These results indicated that repeated amphetamine injections induced a behavioral sensitization in both separated or grouped conditions, with separated conditions leading to a significantly higher sensitization than the grouped injections. In addition, while a behavioral sensitization was obtained in both LR and HR rats for separated conditions, with HR above LR rats, the sensitization was obtained only for LR rats in grouped conditions, with HR below LR rats, tending to present a desensitization.

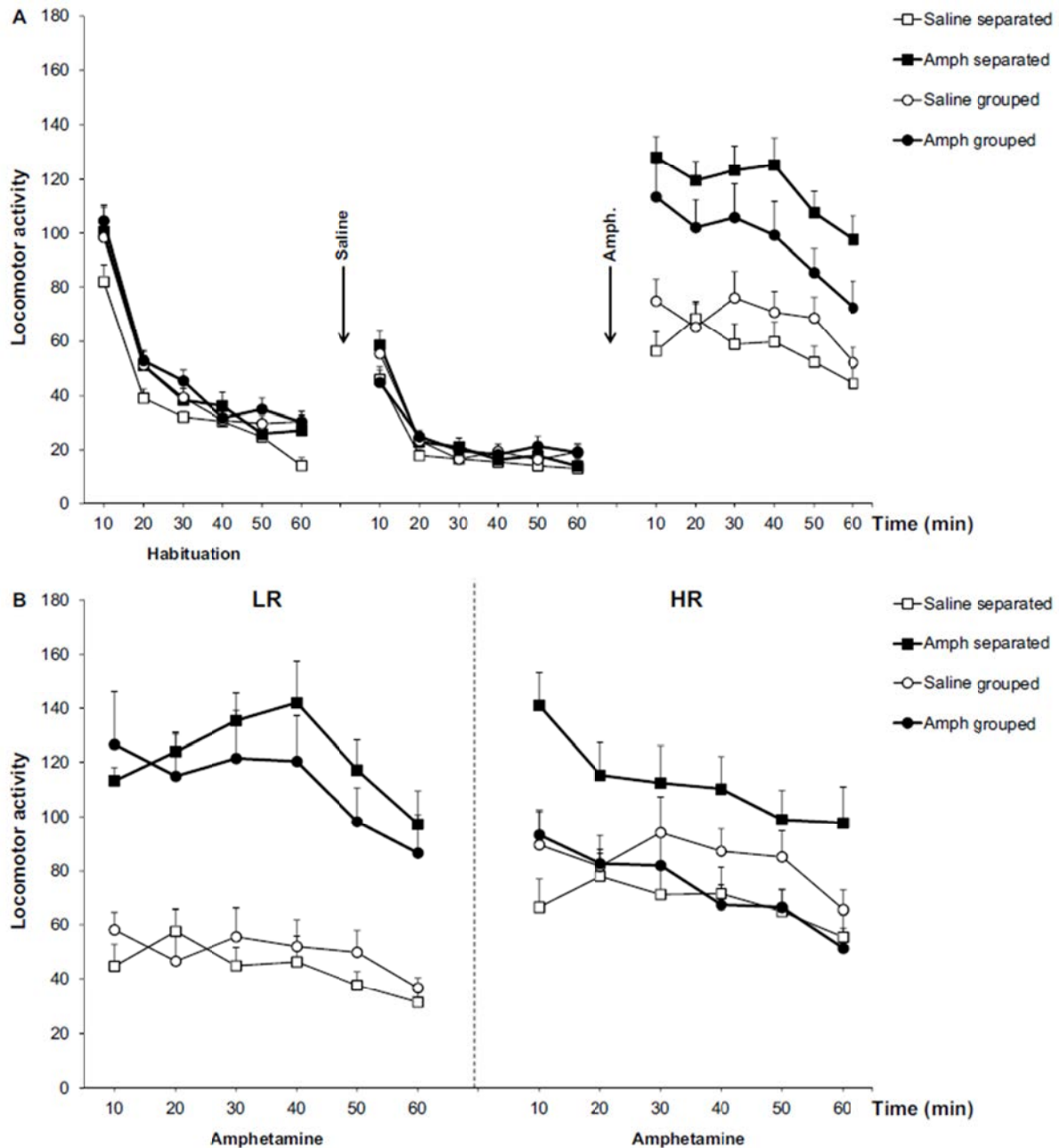


Figure 3: Mean locomotor activity scores (\pm SEM), expressed as the number of quarter turns per 10-min period, for Amphetamine (and Saline) separated and grouped, during the amphetamine test delivered 20 days after amphetamine (or saline) injections. The locomotor activity was registered during three-1 hour periods: during an habituation phase, after a saline injection (0,9%,1ml/kg, i.p.), and after an amphetamine injection (1mg/kg, 1ml/kg, i.p.). **A** Rats were considered altogether (LR+HR) or **B** separated in LR and HR.

Cue-induced behavioral sensitization expression

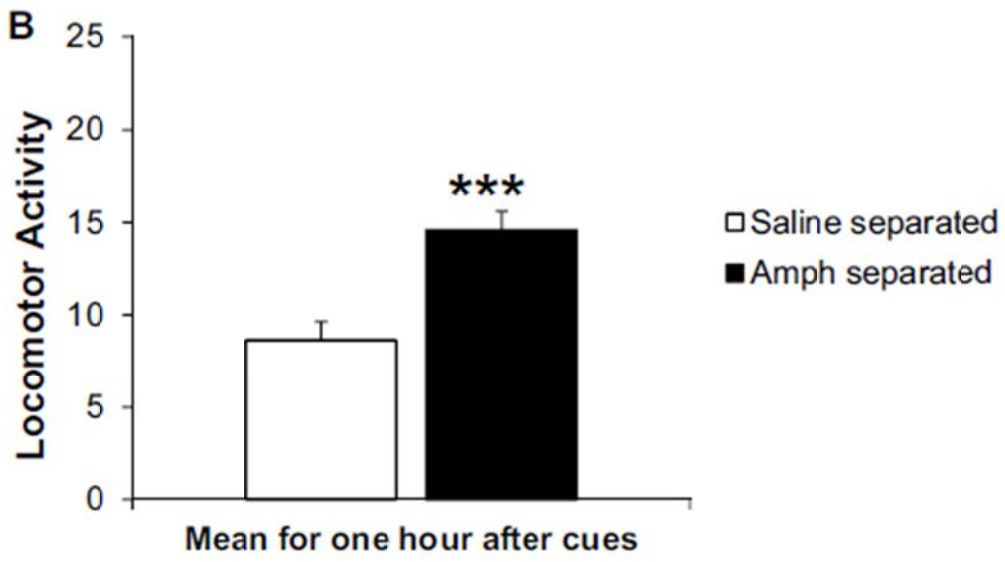
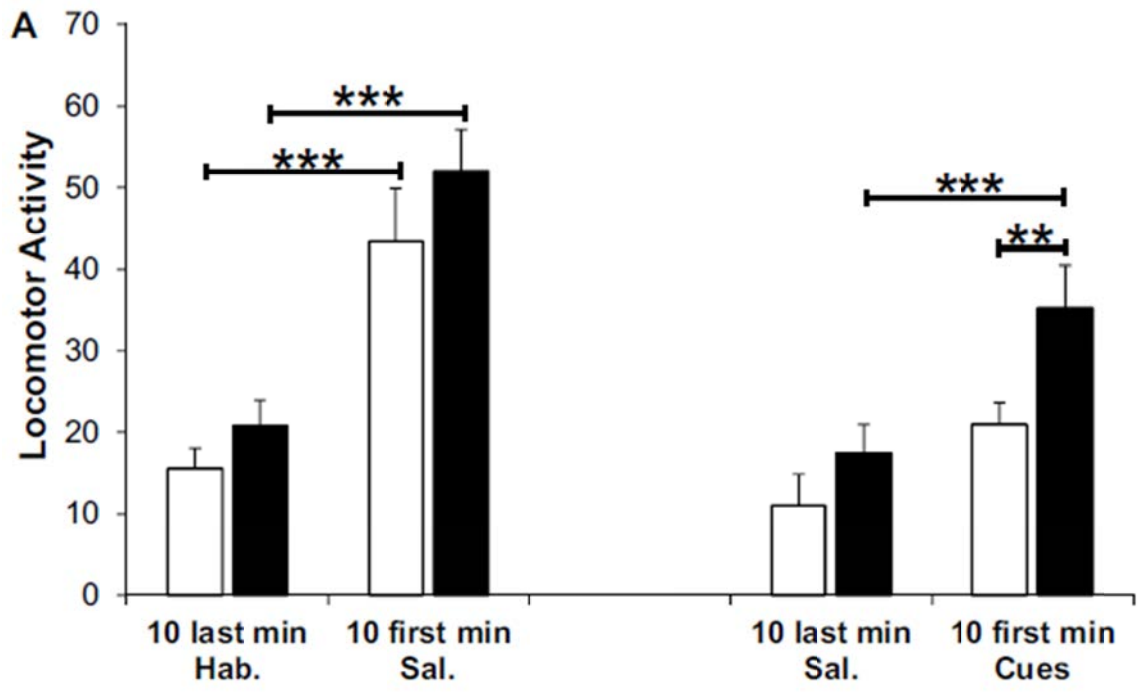
If, according to our hypothesis, uncoupling induces a hypersensitivity to environmental cues related to its origin, exposure to drug-related cues should induce a monoamine release and thus affect the subsequent motor activity. To investigate that possibility, rats received a second sensitization test delivered two days after the former one during which exposure to drug-related cues (metronome tone plus almond odor) during 1 hour were substituted to the amphetamine injection.

Because of significant differences between the habituation phase between grouped and separated groups, the analysis concerning the effects of cue exposure have been conducted in two separate analyses.

For the separated-injection group, the locomotor activity obtained between the last block of habituation and the first block of the saline phase indicated a significant effect of Block ($F(1, 27)=37.14, p<.001$), a slight effect of Amphetamine that did not reach a significance level ($F(1, 27)=3.74, p=.061$), with no effect of HR/LR and no interaction between these factors (Figure 4A). Complementary analyses indicated a significant effect of Block in Saline groups ($F(1, 13)=13.52, p<.003$) and Amphetamine groups ($F(1, 14)=24.46, p<.001$). Analyses restricted to the last saline block and the first cue block indicated a significant effect of block ($F(1, 27)=13.48, p=.001$), a significant effect of Amphetamine ($F(1, 27)=6.54, p=.015$), with no effect of HR/LR and no interaction between these factors. Complementary analyses showed that locomotor activity was increased only for the Amphetamine groups ($F(1, 14)=9.22, p<.01$) with a slight but non significant increase for the Saline group ($F(1, 13)=4.14, p=.06$). The difference between Saline and Amphetamine groups was significant during first cue block ($F(1, 27)=6.14, p<.02$) as well as when the entire test was considered ($F(1, 29)=17.42, p<.001$) (Figure 4B).

Nearly the same results were obtained for the grouped-injection group. As illustrated in figure 4C, the locomotor activity obtained between *the last block of habituation and the first block of the saline phase* indicated a significant effect of Block ($F(1, 28)=90.16, p<.001$) and the effect of Amphetamine did not reach a significance level ($F(1, 28)=3.34, p=.075$). There was no effect of HR/LR and no interaction between these factors. Planned comparisons indicated that the significant effect of Block was obtained for both Saline and Amphetamine groups ($F(1, 14)=73.58, p<.001$, and $F(1, 14)=25.52, p<.001$, respectively). The same analyses restricted to the last saline block and the first cue block indicated a significant effect of Block ($F(1, 28)=5.13, p<.03$) with no effect of Amphetamine ($F<1$), no effect of HR/LR and no interaction between these factors. Planned comparisons showed that locomotor activity was increased for the Amphetamine group ($F(1, 14)=6.48, p=.022$) and not for the Saline group ($F<1$) (Figure 4D).

In all, these results show that stress resulting from the saline injection had similar effects in control and amphetamine group in increasing the motor activity. Exposure to injection-related cues instead, was effective only on amphetamine rats that they received separated or grouped injections.



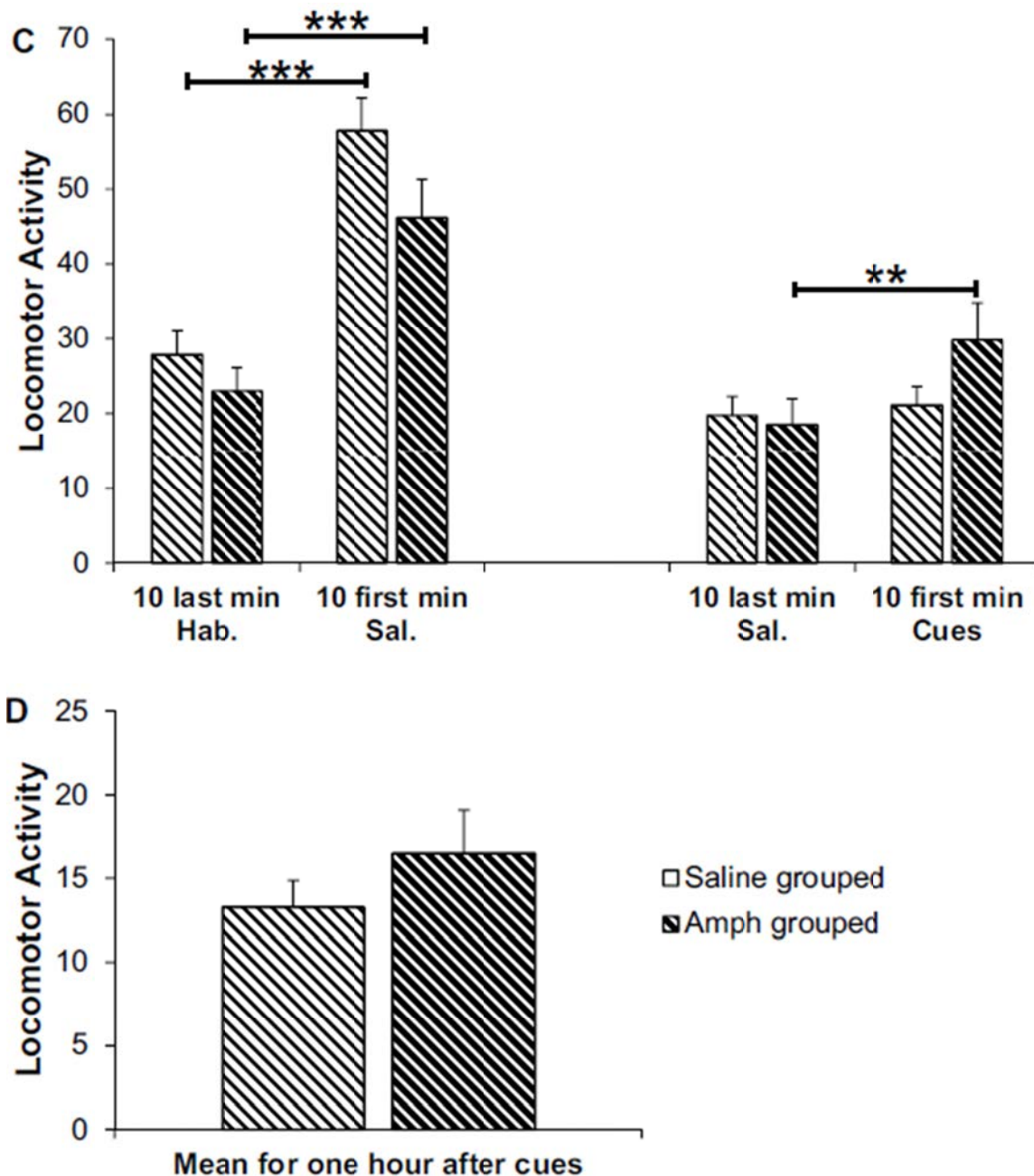


Figure 4: Locomotor activity scores (\pm SEM), expressed as the number of quarter turns per 10-min period, for Amphetamine (and Saline) separated (A and B) and grouped (C and D), during the cues test delivered 22 days after amphetamine (or saline) injections. The locomotor activity was registered during three-1 hour periods: during an habituation phase, after a saline injection (0,9%,1ml/kg, i.p.), and after presentation of amphetamine-associated cues (metronome beats plus lemon oil). A Locomotor activity in Separated groups for last 10

minutes of habituation and after saline injection as well as for last 10 minutes of saline and cues presentation. **B** Mean of locomotor activity in Separated groups for one hour after cues presentation. **C** Locomotor activity in Grouped groups for last 10 minutes of habituation and after saline injection as well as for last 10 minutes of saline and cues presentation. **D** Mean of locomotor activity in Grouped groups for one hour after cues presentation. $^{*}0.05 > p > 0.25$, $^{**}0.025 > p > 0.01$; $^{***}0.01 > p > 0.001$.

C- Behavioral consequences induced by a SPS trauma on rats previously exposed or not to repetitive drug exposure on tasks

According to our hypothesis, rats already uncoupled by repeated drug exposures should be more affected by a trauma than rats having not experienced drug. To investigate this possibility a group of rat has been selected and trained in all the previous behavioral tasks at the same time as the previous groups, in order to have the same training experience. However, this Group did not receive any injection or any amphetamine and cue test. Since behavioral and chemical sensitization have already been demonstrated for separated amphetamine injection (Tassin, 2008), this part of the experiment involved separated amphetamine injections Group (AS, n= 16), and the only-trained group of rats (OT, n= 16). These two groups of rats were exposed to the SPS procedure 36 days after the drug exposure (Figure 1) Twelve-days later, rats were subjected to a series of behavioral tasks (see Figure 1) involving Light/dark exploration (day +12, i.e. Day 48), the avoidance of a SPS-associated odor (day+14, i.e. Day 49); the acoustic Startle Response (day+15, i.e. Day 50) and a cue- and amphetamine-induced behavioral sensitization tests (day+ 75, i.e. Day 95 and day+83 i.e. Day 113).

Light/dark exploration

The latencies to enter the lighted area obtained during the light/dark test performed after the SPS on Day 48 are illustrated on Figure 5A. ANOVA performed on these data indicated that amphetamine injections significantly enhance the latency to enter in the lighted area ($F(1, 30) = 5.90, p = .02$).

This result suggests that the anxiety resulting from exposure to SPS is significantly increase by prior repetitive exposures to amphetamine.

Avoidance of a trauma-associated odor

ANOVA performed on the mean time spent in each arm of the Y maze indicated no Group effect ($F(1, 30) = 1, ns$) but a significant of Arms ($F(2, 60) = 22.31, p < .001$) as well as a significant interaction between Arms and Group ($F(2, 60) = 3.94, p < .025$) (Figure 5B). Complementary analyses indicated AS-SPS rats spent significantly less time in the arm filled with the SPS-associated odor than in the neutral arm ($F(1, 15) = 6.17, p < 0.025$). On the other hand, OT-SPS rats spent significantly less time in each of the odored arm than in the neutral arm (lemon: $F(1, 15) = 23.89, p < .001$; peppermint: $F(1, 15) = 22.26, p < .001$), suggesting some between odors generalization processes.

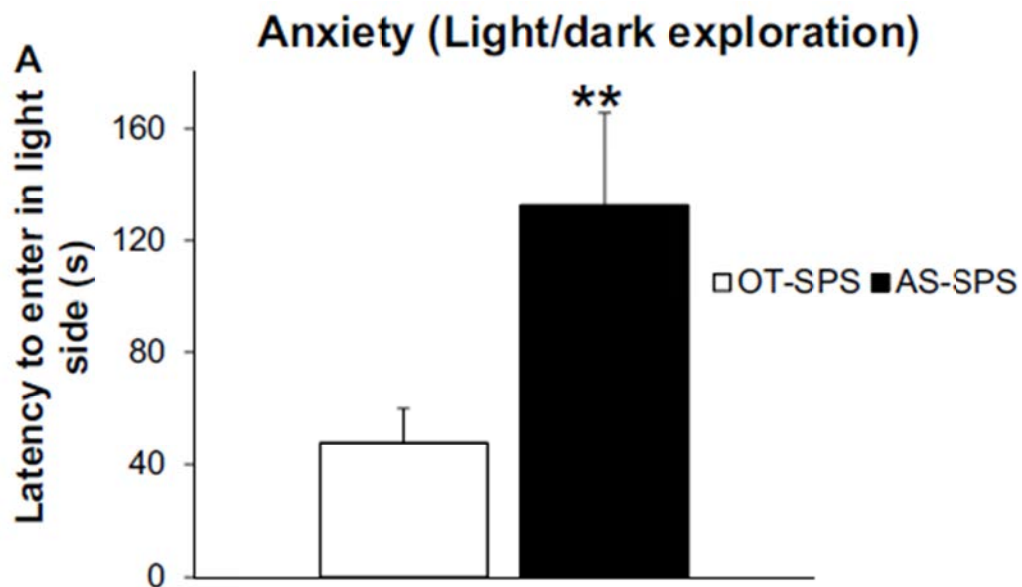
These results indicated that OT-SPS rats avoided both arms filled with odor, while AS-SPS rats specifically avoided the arm associated with the trauma odor, suggesting a more specific avoidance.

Acoustic Startle Response (ASR)

Means of acoustic startle responses obtained during the 30 trials are illustrated on Figure 5C.

An ANOVA performed on these results did not indicate any significant differences between the two groups, although AS-SPS rats tended to demonstrated lower ASR than OT-SPS rats ($F(1, 27)=1.93$, ns) with transient significant differences between trials 10 to 20 ($F(1, 27)=4.75$, $p<.04$).

This result suggests that separated amphetamine injection tended to strengthen the effects resulting from SPS, but this effect was too weak to reach a significant level



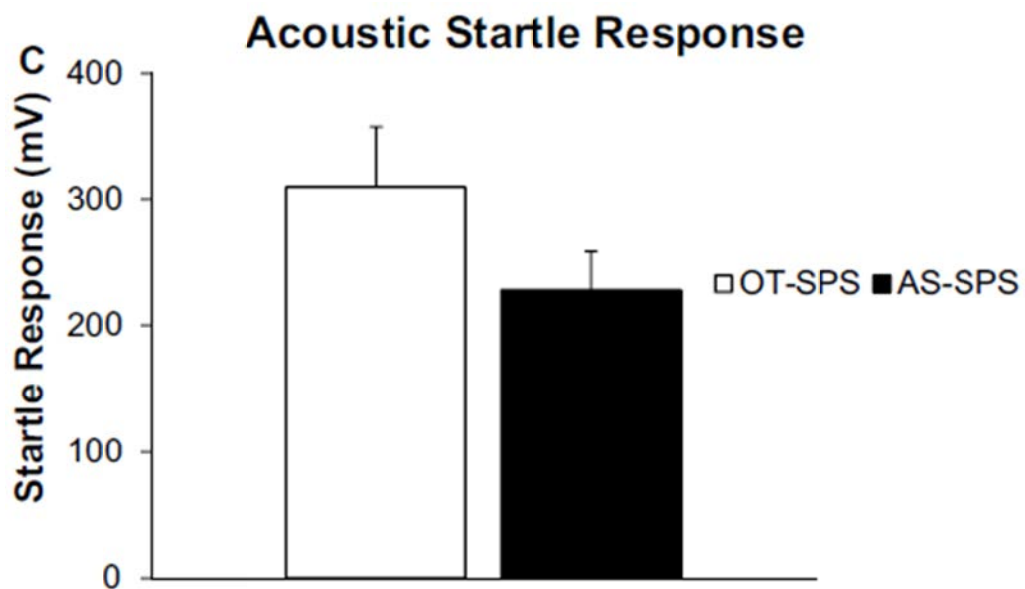
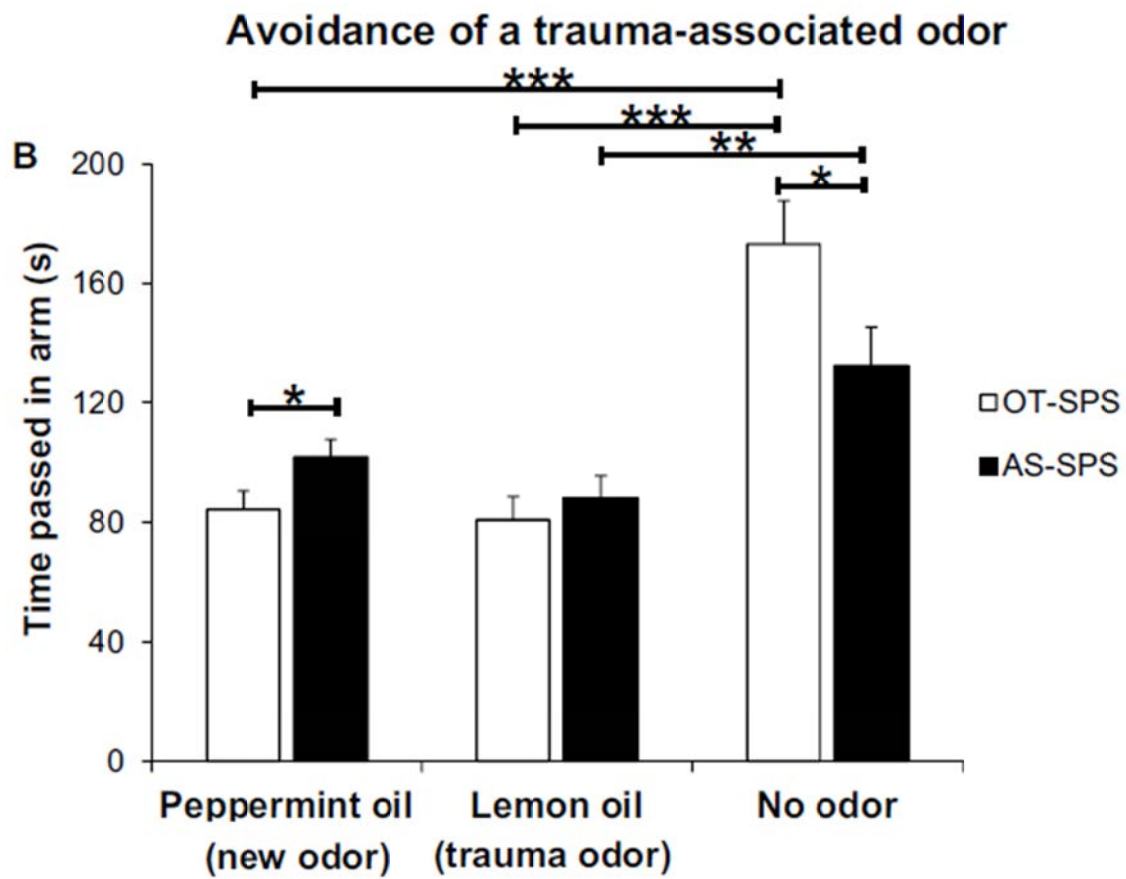


Figure 5: Behavioral performance obtained in animals received separated amphetamine exposures or only-trained group after exposition to the single prolonged stress procedure (SPS). **A** Latency (s) to enter in light side of light/dark exploration during a 5 min period of

time. **B** Time spent in the arm of a Y maze associated with a new odor (peppermint), with the drug-associated odor (lemon) and no odor, during a 5-min period of time. **C** Mean acoustic startle response. Data are expressed as mean \pm standard error to the mean (SEM). *.05>p>0.25, **.025>p>.01; ***.01>p>.001.

Cue-induced behavioral sensitization test

Finally, rats received a cue-test during which, after the habituation and the saline phase, they were exposed to the SPS-associated cues (lemon odor plus radio noise) for one hour. As depicted in Figure 6, the saline injection induced an immediate increase of the locomotor activity ($F(1, 28)=58.77, p<.001$), which was significant in both SPS groups (OT-SPS: $F(1, 14)=21.78, p<.001$; AS-SPS: $F(1, 14)=37.34, p<.001$). However, during the first 10 min of the saline phase, the AS-SPS group demonstrated a significantly higher activity than the OT-SPS group ($F(1, 28)=11.08, p<.003$). Similar results were obtained immediately after the introduction of the SPS-associated cues. An increase of locomotor activity was observed for the two groups (OT-SPS: $F(1, 14)=43.37, p<.001$; AS-SPS: $F(1, 14)=45.37$), but the AS-SPS developed a significantly higher locomotor activity than the OT-SPS group ($F(1, 28)=7.67, p<.01$).

These results indicate that after SPS, rats improved their locomotor activity after an explicit stress such as a needle-sting as well as a psychological stress such as an exposure to SPS-related cues. In both circumstances, the increase of locomotion was significantly enhanced by prior repeated amphetamine injections. However, the lack of saline group in this experiment prevents to assess whether such an increase of activity is specific to trauma related cues or not.

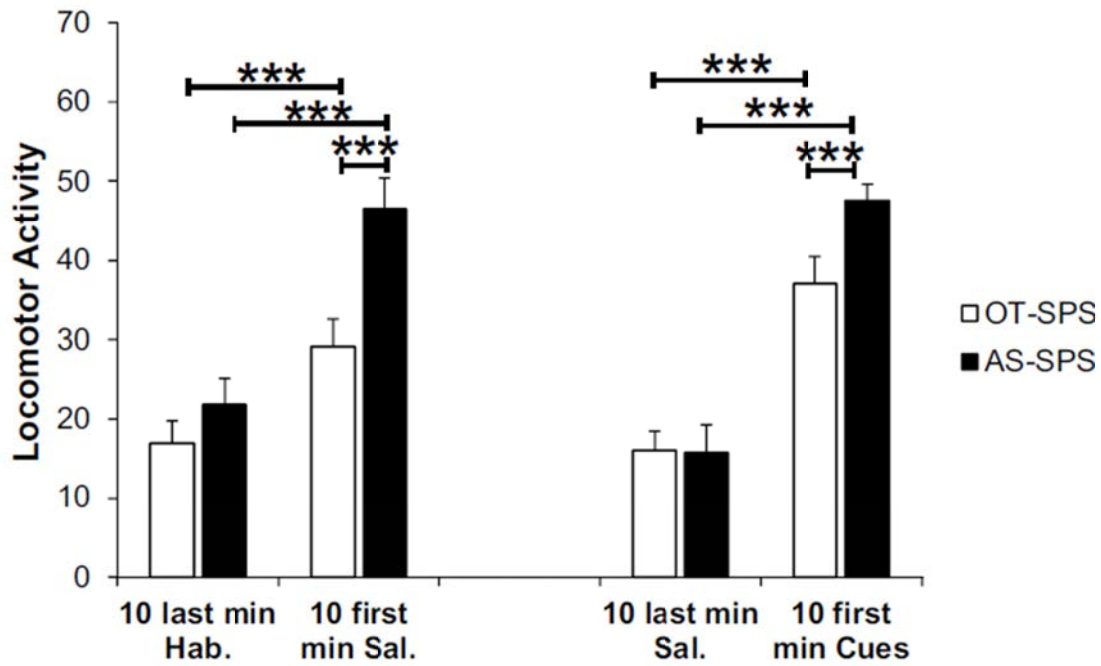


Figure 6: Locomotor activity scores (\pm SEM), expressed as the number of quarter turns per 10-min period, for last 10 minutes of habituation and after saline injection as well as for last 10 minutes of saline and cues presentation, in animals received separated amphetamine exposures or only-trained group during the cues test delivered 60 days after exposition to the SPS procedure. Data are expressed as mean \pm standard error to the mean (SEM). $^* .05 > p > 0.25$, $^{**} .025 > p > .01$; $^{***} .01 > p > .001$.

Amphetamine-induced behavioral sensitization expression

Seventy-seven days after the SPS, OT-SPS and AS-SPS received an amphetamine test as described above (Figure 7A). Two-way ANOVA conducted on the locomotor activity obtained after an amphetamine injection showed a significant effect of Time ($F(5, 135)=6.05$, $p<.001$), a significant interaction between Amphetamine and Time ($F(5, 135)=3.06$, $p=.012$), as well as between Amphetamine, Time and HR/LR ($F(5, 135)=3.06$, $p=.012$). Complementary analyses indicated a significant group effect for the first 30 minutes ($F(1, 27)=4.70$, $p<.04$), with higher locomotor activity for the AS than for the OT group. This effect, however, was significant only for LR rats ($F(1, 13)=7.02$, $p<.02$). In the OT-SPS groups, LR rats exhibited significantly greater locomotor activities than HR, during the last 30 minutes ($F(1, 13)=5.69$, $p=.032$), while this effect of individual difference was not obtained in AS-SPS rats ($F<1$) (Figure 7B).

In the OT-SPS group, there was no difference between LR and HR rats during the amphetamine test, reproducing previous results. Rats previously receiving repeated amphetamine injection, demonstrated a higher behavioral sensitization, which was significant for the LR rats.

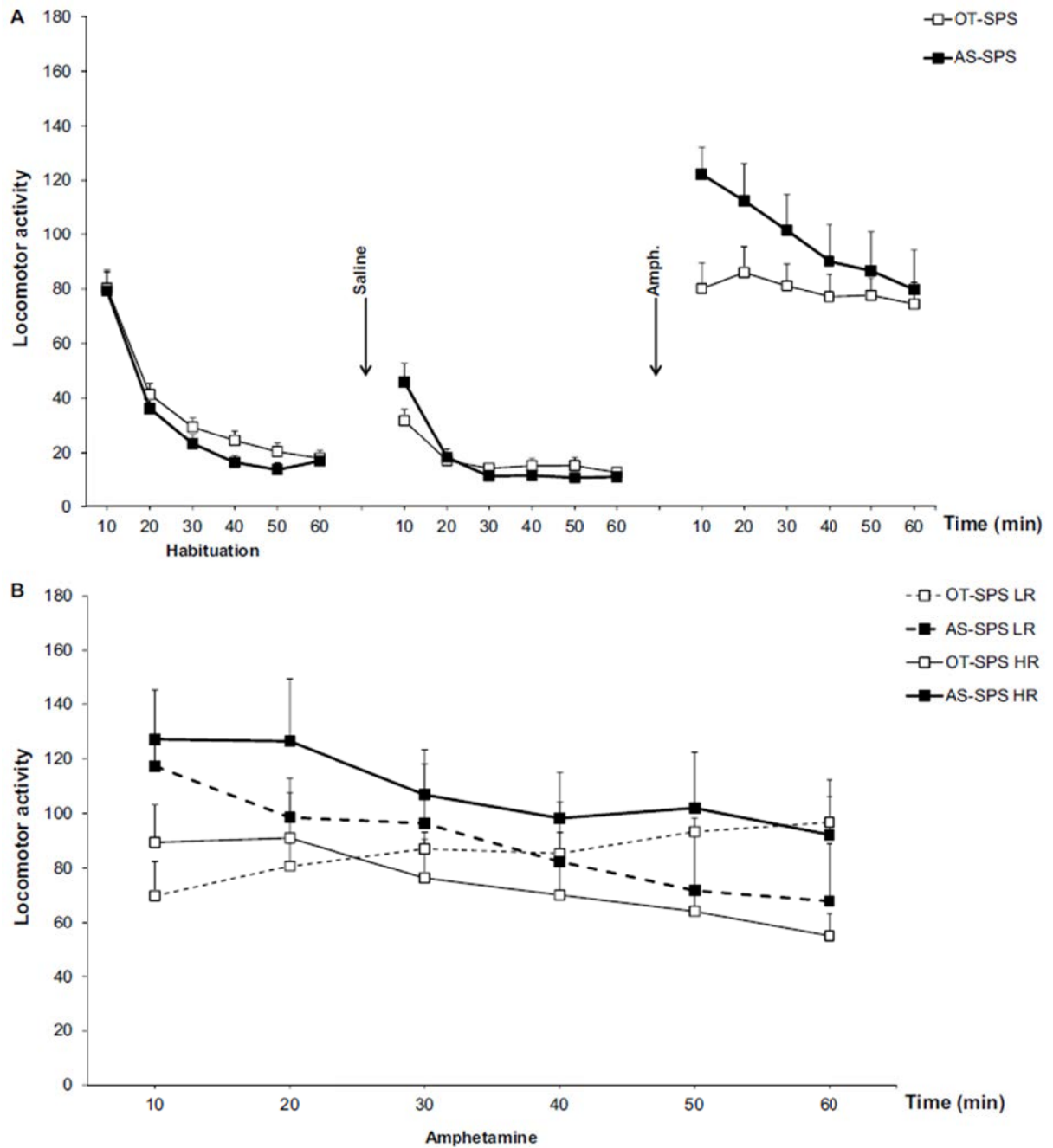


Figure 7: Mean locomotor activity scores (\pm SEM), expressed as the number of quarter turns per 10-min period, for Amphetamine separated and Only-trained group, during the amphetamine test delivered 77 days after exposition to the SPS procedure. **A** Rats were considered altogether (LR+HR) or **B** separated in LR and HR.

				Sensitization	
	Anxiety	Avoidance	ASR	LR	HR
SPS	↑	↑	↓	↑	↓
AS	↓ *	-	↓ *	↑	↑ *
AG	↑ *	↑	↑ *	↑	↓ *
				Sensitization	
	Anxiety	Avoidance	ASR	Saline	Cues
OT-SPS	↑ *	↑	↓ ?	↑	↑
AS-SPS	↑	↑	↓ ?	↑	↑

Table 1: Summary of the results obtained after the SPS (Toledano *et al*, 2013), separated amphetamine injections (AS) and grouped amphetamine injections (AG) in the present paper, as well as for rats exposed only to the SPS (OT-SPS) and having previously received amphetamine injections (AS-SPS). Note the significant differences (*) between the two groups receiving repeated amphetamine injections, with rats in the grouped conditions being closer to the SPS rats than rats in the separated conditions. Note also that repeated amphetamine injection delivered before SPS significantly increase most of the behavioural alterations induced by SPS. Saline injection and exposure to trauma-associated cue, increased the locomotor activity of both groups but the effect was significantly higher in the group pre-treated with amphetamine.

Dashes Arrow = tendency; Bold Arrow = Significant effect; * = significant difference between AG and AS or OT-SPS and AS-SPS.

Discussion

The present results indicate that four repeated amphetamine injections induced (1) some behavioral consequences and (2) a behavioral sensitization in response to a unique amphetamine injection, 20 days later. The present experiment also show that while the total amount of delivered drug was the same, the way the amphetamine was injected deeply impact its consequences on both behavior and sensitization.

Effects of repeated amphetamine injections on the behavioral sensitization

More precisely, concerning the behavioral sensitization, our data indicate that when the injections were delivered once a day, during four consecutive days, the resulting sensitization was large, detected on the whole group and observed in HR as well as in LR rats. These results reproduced in rats results already obtained in mice in similar conditions (Lanteri *et al*, 2008; Salomon *et al*, 2006). When the injections were grouped in one session, a sensitization was also obtained for the whole group, but the increase in locomotor activity was significantly weaker than in the former condition and only obtained for the LR rats. By contrast, HR rats with grouped injection exhibited a locomotor activity similar to the one obtained in saline groups and significantly lower than the one obtained in LR rats, indicating a desensitization.

These results confirm that the expression of a behavioral sensitization maintains over time and can still be clearly evidenced 20 days after the end of the drug exposure. Previous results already reported long term effects of drug exposure, such as 30 days in mice trained with the same paradigm (Lanteri *et al*, 2008; Salomon *et al*, 2006), and even more extensive delays, such as one year in rats, following several injections of amphetamine (Paulson *et al*, 1991). However, our results show that repeated injections lead to significantly higher behavioral sensitization than the same drug quantity delivered during four 40 min-delayed injections. Such a result confirms previous reports, which already observed that the behavioral

sensitization is weaker when the delays between the drug exposures are shorter (Post, 1980; Robinson and Becker, 1986)

The present results also investigate, for the first time, the role of the reactivity to novelty on the expression of the behavioral sensitization resulting from four repeated amphetamine injections. In rats receiving four separated amphetamine injections, there was no longer any difference between HR and LR rats, reproducing previous results (Piazza *et al*, 1989) obtained with drug. However, after grouped amphetamine injections, a behavioral sensitization was obtained only for the LR rats. HR rats in response to an amphetamine injection performed as saline rats and developed a locomotor activity significantly weaker than the LR rats, suggesting that grouped injections reversed the initial HR/LR phenotype. Such a decreased locomotor activity was not due to the development of stereotypical responses, as we were unable to detect any and because similar decreases in locomotor activity in HR rats have already been reported after repeated amphetamine treatments, without observing any development of stereotypical responses (Alftoa *et al*, 2007; Scholl *et al*, 2009). Interestingly, such a desensitization obtained in HR rats, relative to LR rats after four repeated amphetamine injections reproduced the results obtained in our laboratory after a trauma exposure (Toledano *et al*, 2013). This is an important result since it clearly shows that a trauma delivered in one session leads to similar effects than four repeated drug injections delivered in one session, increasing therefore the relationships that may exist between drug and stress exposure.

The reason why grouped drug exposures and trauma induce opposite tendencies in term of behavioral sensitization in HR and LR rats has not been clarified yet. To our knowledge, only two studies have already reported similar results, both after repeated amphetamine exposures. Alftoa *et al* (2007) used daily, 0,5mg/kg amphetamine injections, during five repeated days, and showed a behavioral sensitization, 9 days later, in rats close to the LR, as well as a desensitization in rats close to the HR. Scholl *et al* (2009) showed that only a part of rats

injected with amphetamine (2,5mg/kg) during 6 consecutive days, showed a desensitization 14 days later. The authors noted that these rats were those demonstrating the higher locomotor activity during the first amphetamine injection (thus possibly similar to HR rats). Up to now, higher responding to amphetamine has typically been associated with increased dopaminergic activity in the terminal regions of midbrain dopamine system, especially the nucleus accumbens (Hooks *et al*, 1991; Kelley *et al*, 1988; Piazza *et al*, 1991). Both of these studies showed an increase of the noradrenergic response, associated with a decrease of the dopaminergic release and have proposed to explain their results by a down regulation of the D2 receptors. In fact, this effect might well be due to the consequences rather than the origin of the treatments affecting the behavioral sensitization. Strong evidence indicated that prefrontal cortical noradrenaline has a critical role in the increase of accumbal DA release induced by systemic amphetamine administration (Darracq *et al*, 1998). The noradrenergic system is indirectly connected to the nucleus accumbens, via the VTA and the prefrontal cortex. It has been shown that partial locus coeruleus denervation prevented both, behavioral sensitization to amphetamine and striatal extracellular dopamine increase, suggesting that they might be causally related (Alttoa *et al*, 2007). It might be possible that HR rats having spontaneously a noradrenergic pre-sensitization, the dopaminergic activation is at a higher level than in LR rats (Verheij and Cools, 2008). Increases of the noradrenergic activity due to drug or trauma exposure, may reach a maximal level and thus stop the activation of the dopaminergic system. This might be operated by a down regulation of the alpha 1B receptor, known to control the functional dopamine, i.e. the dopamine required for the locomotor activity. Such a process has already been described following a repeated contention stress but this effect took place rapidly after the end of the last contention session (Stone and Quartermain, 1999). In fact, long-term desensitization has not been frequently described. However, Tassin and collaborators recently showed similar processes for two others

receptors, the alpha-2A and the 5-HT1A receptors, following repeated drug exposures (Doucet *et al*, 2013; Lanteri *et al*, 2013). We proposed that HR rats which are spontaneously almost sensitized, an increase of noradrenergic release due to a trauma or to repeated drug administrations might induce a alpha-1B receptor down-regulation, reducing the activation of the nucleus accumbens and thus the dopaminergic release, leading to decreases of locomotor activity. Accordingly, the apparent desensitization obtained in HR rats of the grouped condition, must possibly be seen as an hyper noradrenergic activation due to the high level of noradrenaline induced by the injection conditions. Only in vivo microdialysis experiments will be able to confirm increases of noradrenaline release, within the prefrontal cortex, combined with decreases of dopamine release, within the nucleus accumbens.

Effects of repeated amphetamine injections on behavior

The present results indicate that four repeated amphetamine injections alter the subsequent behaviour during more than two weeks and these effects are modulated by the injections conditions. As summarized in table 1, our results indicate opposite tendencies for separated and grouped conditions, leading to significant differences between the two amphetamine groups, with grouped injections inducing more anxiety than separated injections, as well as higher acoustic startle responses, and increased avoidance of the drug associated odor.

Long-term effects of repeated amphetamine administration have not been extensively studied. Our data show that after two weeks, grouped relative to separated injections increased anxiety. Similar findings have already been shown after higher doses of amphetamine (2,5 mg/kg for two weeks), one month after the later injection (Barr *et al*, 2010; Vuong *et al*, 2010). Grouped, as well as separated repeated amphetamine tended to induce an avoidance of the drug-associated odor. This result can appear relatively strange as it is well known that drug may easily induce a conditioned place preference (CPP). However, to be obtained, CPP

generally required to repeatedly associate one context with the drug and another one with the saline. Here the circular corridor is used successively during the saline injections, and the drug injection occurring together with the odor/tone cues. The pairing occurred during four repeated sessions for the separated condition but only once for the grouped condition. These conditions probably did not favour CPP, but rather the avoidance of the arms filled with odour, especially for the grouped conditions. Avoidance of odors following repetitive drug exposure have already been observed in rats in some conditions, with large drug doses or when drug injections were delivered after the exposure to the context (Fudala and Iwamoto, 1990; Reville *et al*, 2012; Riley, 2011).

The startle response is probably the more extensively studied symptom investigated after an animal model of PTSD. While most of the time, increases of the startle response are observed, our results reliably demonstrated that, in our conditions, SPS decreases this response (Toledano *et al*, 2013; Toledano and Gisquet-Verrier, submitted). Here, the present results indicated increases of startle responses for the grouped rats, relative to the separated rats. Studies investigating the delayed effects of drug exposures on startle responses are not so frequent in the literature and we only found some studies reporting decreases of the startle responses, after several cocaine or amphetamine injections, after a withdrawal of one week to one month (Adams *et al*, 2001; Gordon and Rosen, 1999; Russig *et al*, 2003). More investigations are probably require to elucidate the relationship between exposure to drug and trauma and the startle responses, but all evidences suggest that both alter the startle responses, indicating some effect on the general arousal.

The present study indicate that, as expected by our hypothesis, repeated amphetamine injections have long-term consequences relatively similar to those induced by a trauma, which are more severe after grouped than after separated administration, reproducing some of the

behavioural alteration induced by the trauma, at least when the administration of the amphetamine match with the one of the trauma (Toledano *et al*, 2013).

Sensitization to amphetamine associated cues

According to our hypothesis, if drug exposures induce an uncoupling between the monoaminergic systems, exposure to drug related cues should activate the noradrenergic system and thus increase of the subsequent locomotor activity. The present results indicate that when injected with saline, the four groups of rats transiently enhanced their motor activities due to the needle-sting. However, when exposed to the drug associated cues (a tone plus an odor), only the amphetamine groups demonstrated an increase of their locomotor activities. While this effect was transient for the rats exposed to the grouped injections, it persisted for one hour, in case of separated injections. This latter result suggests that the effects of amphetamine-related cues is possibly strengthened by the number of pairings between the amphetamine and the cues which occurred in four occasions for the separated condition and only once for the grouped conditions. This result seems to be in agreement with a previous study investigating the capacity that music delivered in nightclubs may have to entertain a drug addiction (Polston *et al*, 2011). The authors observed that two days after the pairings between music and metamphetamine (7 daily injections of 1mg/kg), rats exposed to the music alone exhibited increased locomotor activity, associated with increases of dopamine release within the accumbens nucleus, as well as in the amygdala. These results support our hypothesis that environmental cues are able to activate the neural circuit involved by reactivation and thus are able to reinstate the associated memory, including its emotional component, possibly leading to craving for drug or distress for stress.

Prior repetitive amphetamine injections and SPS behavioural consequences

According to our hypothesis, if repetitive exposure to amphetamine already induced the uncoupling of the monoaminergic systems, subsequent SPS will not have any supplementary effect. Our results indicated that rats subjected to repeated amphetamine injections before SPS developed stronger SPS symptoms, than rats only exposed to SPS. More precisely these rats showed more anxiety, more avoidance of trauma-associated cues and more changes of their startle response than the SPS only group (Table 1). In addition, an injection of saline or presentation trauma-associated cues induced an increase of locomotor activity greater in AS-SPS than in OT-SPS. These data showed that the effects induced by the drug did not reach the maximal level and that SPS increased the behavioral changes already induced by amphetamine injections. This suggest that the SPS strengthens processes already involved with drugs. These data are consistent with the fact that drugs increase the risk of developing PTSD (McFarlane, 1998) and that a large comorbidity exists between these two disorders. Many studies are interested in the effects of stress on the response to drugs, but to our knowledge few studies have shown a reciprocal effect. For instance, repeated amphetamine injections sensitized the HPA axis in response to stress (Barr *et al*, 2002). Sensitization of the stress axis and of the noradrenergic system by repeated amphetamine injections sensitized responses to trauma. These data reinforce the hypothesis of a common physiological basis between PTSD and addiction.

Prior repetitive amphetamine injections and SPS behavioural sensitization

In the present experiment, the sensitization concerning rats receiving the SPS cannot be assessed because of the lack of a control group, nor expose to the SPS. However, results clearly indicated that HR rats were not more active than LR rats, as usually obtained in control rats. In fact, HR rats were even significantly less active than LR rats, when the last 30

min were considered. This latter finding replicates results already observed in rats exposed to SPS (Toledano *et al*, 2013). Animals injected with amphetamine prior to be exposed to SPS exhibited a significantly larger sensitization in response to amphetamine injection than rats exposed only to the SPS. This difference must be due to the four separated amphetamine injections, previously delivered, which induced a large classical sensitization with HR rats more active than LR. Hence our results suggest that a prior sensitization cannot be reversed by the SPS. Considering our previous hypothesis, this would suggest that processes engaged during the sensitization induced by separated amphetamine injections prevented the down regulation of the alpha-1B noradrenergic receptor, due to the hyper noradrenergic activation provided by the SPS. The reasons for this effect are not clear and should be further explored.

Conclusion

The present study strengthened further our hypothesis of common basis between PTSD and drug addiction. First our results indicate that similar behavioural sensitizations are obtained following exposure to drugs or to trauma, provided that both exposures occur in one session, over a relatively brief period of time. Under those conditions, the sensitization obtained is rather weak when the whole group is considered and is modulated by novelty seeking. In fact we showed in both cases that the sensitization was obtained only in LR rats, while HR rats tended to exhibit opposite tendencies, a desensitization. Based on our results as well as on the results obtained in the literature, we propose that exposure to repeated stress or drug induce a massive release of noradrenaline within the prefrontal cortex which may have two different long-term consequences: first an uncoupling of the monoaminergic system, as already demonstrated by Tassin (2008), and second, a down regulation of the alpha-1B noradrenergic receptors. The literature suggest that uncoupling does not necessarily required a massive noradrenergic release, since it has also been reported after repetitive, but separated

drug exposures (Salomon *et al*, 2006). The massive noradrenergic release, however, seems to be directly responsible for the differential effect of trauma and drug on LR and HR rats. Our position is that such a down-regulation of the alpha-1B receptors, will decrease the dopaminergic release within the nucleus accumbens and thus reduce increases locomotor activity. The present results also indicate that this effect may not occur when a behavioural sensitization has already been established, such as after repeated amphetamine injection. In this case, exposure to a SPS does not provide any down-regulation, and the increase of locomotor activity is still present.

At a behavioural level, the present results also support some common basis between addiction and PTSD. Exploring symptoms usually investigated after a PTSD, we were able to show that separated and grouped amphetamine injections had behavioural consequences tested two weeks later. Amphetamine treated rats exhibited modified level of anxiety, arousal and avoided drug-associated odors. Interestingly the present results indicate that effects obtained after grouped amphetamine injections, significantly different from those obtained after separated injections (see Table 1). Although we did not directly compared SPS and amphetamine injected rats, it seems that grouped amphetamine injections induced weaker effects than those due to SPS (Toledano *et al*, 2013), in terms of behaviour, as well in terms of sensitization. In other word, everything proceeds as there is a progressive effect between, four separated drug injection, four grouped drug injection and exposure to the trauma. This suggests that uncoupling and its consequences do not operate on an 'all-or-nothing' basis, but rather in a gradual way.

In conclusion, the present study provides new evidence highlighting the similarities between PTSD and addiction by showing that similar behavioural sensitization and comparable behavioural consequence can be obtained after drug and trauma exposure. Most of the

unresolved problems can be solved by an in vivo microdialysis experiment performed within the prefrontal cortex and the nucleus accumbens. This study, currently under way, should strengthen our hypothesis that uncoupling between the monoaminergic systems is the physiological process responsible for the hypersensitivity to reminder cues which seems to be the core of these pathologies.

References

- Adams JU, Efferen TR, Duncan EJ, Rotrosen J (2001). Prepulse inhibition of the acoustic startle response in cocaine-withdrawn rats. *Pharmacol Biochem Behav* **68**: 753–9.
- Altoa A, Eller M, Herm L, Rincken A, Harro J (2007). Amphetamine-induced locomotion, behavioral sensitization to amphetamine, and striatal D2 receptor function in rats with high or low spontaneous exploratory activity: differences in the role of locus coeruleus. *Brain Res* **1131**: 138–48.
- Barr AM, Hofmann CE, Weinberg J, Phillips AG (2002). Exposure to repeated, intermittent d-amphetamine induces sensitization of HPA axis to a subsequent stressor. *Neuropsychopharmacology* **26**: 286–94.
- Barr JL, Renner KJ, Forster GL (2010). Withdrawal from chronic amphetamine produces persistent anxiety-like behavior but temporally-limited reductions in monoamines and neurogenesis in the adult rat dentate gyrus. *Neuropharmacology* **59**: 395–405.
- Crawley JN (1985). Exploratory behavior models of anxiety in mice. *Neurosci Biobehav Rev* **9**: 37–44.
- Darracq L, Blanc G, Glowinski J, Tassin JP (1998). Importance of the noradrenaline-dopamine coupling in the locomotor activating effects of D-amphetamine. *J Neurosci* **18**: 2729–39.
- Doucet EL, Bobadilla A-C, Houades V, Lanteri C, Godeheu G, Lanfumey L, *et al* (2013). Sustained impairment of α 2A-adrenergic autoreceptor signaling mediates neurochemical and behavioral sensitization to amphetamine. *Biol Psychiatry* **74**: 90–8.
- Fudala PJ, Iwamoto ET (1990). Conditioned aversion after delay place conditioning with amphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* **35**: 89–92.
- Gisquet-Verrier P (2009). Hypersensitivity to cue-elicited memory reactivation as a possible source for psychiatric pathologies such as relapse to drug addiction and post traumatic. *Endophenotypes Psychiatr Neurodegener Disord Rodent Model* 41–82.
- Gordon MK, Rosen JB (1999). Lasting effect of repeated cocaine administration on acoustic and fear-potentiated startle in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **144**: 1–7.
- Hooks MS, Jones GH, Smith AD, Neill DB, Justice JB (1991). Individual differences in locomotor activity and sensitization. *Pharmacol Biochem Behav* **38**: 467–70.
- Kelley AE, Lang CG, Gauthier AM (1988). Induction of oral stereotypy following amphetamine microinjection into a discrete subregion of the striatum. *Psychopharmacology (Berl)* **95**: 556–9.

- Lanteri C, Doucet EL, Hernández Vallejo SJ, Godeheu G, Bobadilla A-C, Salomon L, *et al* (2013). Repeated exposure to MDMA triggers long-term plasticity of noradrenergic and serotonergic neurons. *Mol Psychiatry* doi:10.1038/mp.2013.97.
- Lanteri C, Salomon L, Torrens Y, Glowinski J, Tassin J-P (2008). Drugs of abuse specifically sensitize noradrenergic and serotonergic neurons via a non-dopaminergic mechanism. *Neuropsychopharmacology* **33**: 1724–34.
- Liberzon I, Krstov M, Young E a (1997). Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology* **22**: 443–53.
- McFarlane AC (1998). Epidemiological evidence about the relationship between PTSD and alcohol abuse: the nature of the association. *Addict Behav* **23**: 813–25.
- Paulson PE, Camp DM, Robinson TE (1991). Time course of transient behavioral depression and persistent behavioral sensitization in relation to regional brain monoamine concentrations during amphetamine withdrawal in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **103**: 480–92.
- Piazza P V, Deminière JM, Moal M Le, Simon H (1989). Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* **245**: 1511–3.
- Piazza P V, Rougé-Pont F, Deminière JM, Kharoubi M, Moal M Le, Simon H (1991). Dopaminergic activity is reduced in the prefrontal cortex and increased in the nucleus accumbens of rats predisposed to develop amphetamine self-administration. *Brain Res* **567**: 169–74.
- Polston JE, Rubbinaccio HY, Morra JT, Sell EM, Glick SD (2011). Music and methamphetamine: conditioned cue-induced increases in locomotor activity and dopamine release in rats. *Pharmacol Biochem Behav* **98**: 54–61.
- Post RM (1980). Intermittent versus continuous stimulation: effect of time interval on the development of sensitization or tolerance. *Life Sci* **26**: 1275–82.
- Revilla DA, Fernandez G, Castello S, Paglini MG, Arias C (2012). Odor-avoidance or odor-preference induced by amphetamine in the infant rat depending on the dose and testing modality. *Behav Brain Res* **231**: 201–7.
- Riley AL (2011). The paradox of drug taking: the role of the aversive effects of drugs. *Physiol Behav* **103**: 69–78.
- Robinson TE, Becker JB (1986). Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res* **396**: 157–98.
- Rouanet H, Bernard J, Leroux B (Paris, 1990). *Statistiques en sciences humaines: Analyse inductive des données*. .
- Russig H, Murphy CA, Feldon J (2003). Prepulse inhibition during withdrawal from an escalating dosage schedule of amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* **169**: 340–53.
- Salomon L, Lanteri C, Glowinski J, Tassin J-P (2006). Behavioral sensitization to amphetamine results from an uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**: 7476–81.
- Scholl JL, Feng N, Watt MJ, Renner KJ, Forster GL (2009). Individual differences in amphetamine sensitization, behavior and central monoamines. *Physiol Behav* **96**: 493–504.
- Stone EA, Quartermain D (1999). Alpha-1-noradrenergic neurotransmission, corticosterone, and behavioral depression. *Biol Psychiatry* **46**: 1287–300.

- Tassin J-P (2008). Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse. *Biochem Pharmacol* **75**: 85–97.
- Toledano D, Tassin J-P, Gisquet-Verrier P (2013). Traumatic stress in rats induces noradrenergic-dependent long-term behavioral sensitization: role of individual differences and similarities with dependence on drugs of abuse. *Psychopharmacology (Berl)* **230**: 465–76.
- Verheij MMM, Cools AR (2008). Twenty years of dopamine research: individual differences in the response of accumbal dopamine to environmental and pharmacological challenges. *Eur J Pharmacol* **585**: 228–44.
- Vuong SM, Oliver HA, Scholl JL, Oliver KM, Forster GL (2010). Increased anxiety-like behavior of rats during amphetamine withdrawal is reversed by CRF2 receptor antagonism. *Behav Brain Res* **208**: 278–81.
- Walf A, Frye C (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc* **2**: 322–8.

DISCUSSION

L'hypothèse guidant mon sujet de thèse postule que l'hypersensibilité aux indices de rappel qui caractérise l'état de stress post-traumatique et l'addiction est supportée par un dysfonctionnement de la réactivation mnésique. Nous avons fait l'hypothèse supplémentaire que ce dysfonctionnement pourrait être dû à un découplage des systèmes monoaminergiques mis en évidence, chez la souris, après des injections répétées de drogues comme l'amphétamine, la cocaïne, l'alcool, la morphine, l'ecstasy et la nicotine (Tassin, 2008). Mon travail de thèse avait pour but de tester cette double hypothèse. L'objectif était très ambitieux, et n'a pu être complètement atteint. Mais cette thèse a permis de démarrer le projet, de faire de nombreuses mises au point et d'acquérir un corpus important de résultats que nous allons résumer rapidement. Dans la seconde partie de cette discussion, nous évaluerons la validité de nos hypothèses de départ, et envisagerons de nouvelles perspectives de travail.

1) Résumé des données obtenues

1.1) Validation du SPS comme modèle animal de l'ESPT

Le modèle développé par Liberzon et al. (1997), le « Single Prolonged Stress » (SPS), suit un protocole précis permettant des répliques faciles, ce qui a permis d'accumuler un ensemble de données cohérentes. Un des objectifs de ma thèse a été d'utiliser ce modèle pour confirmer l'existence de certains symptômes déjà mis en évidence et pour explorer de nouveaux symptômes qui n'ont pas encore été recherchés bien qu'ils soient essentiels dans la symptomatologie de l'ESPT, comme la prise en compte des indices environnementaux présents pendant leur trauma et la réactivité des animaux à ces indices.

1.1.1) Réplication de symptômes déjà mis en évidence

La plupart des études montrent que l'anxiété est plus élevée après le SPS, lorsqu'elle est évaluée par différentes méthodes comportementales (Ganon-Elazar and Akirav, 2012; Imanaka *et al*, 2006; Serova *et al*, 2013; Wang *et al*, 2008). Nos données indiquent bien une augmentation de l'anxiété lors d'un test de labyrinthe en croix surélevée (EPM) mais cette augmentation n'est pas significative (Article 2). Cette absence d'effet statistique pourrait s'expliquer par le fait que, dans nos conditions, lorsque nous évaluons l'effet du SPS sur l'anxiété, ce test est le second test d'EPM, le premier ayant été réalisé pour estimer le niveau basal d'anxiété des animaux, afin d'en tenir compte pour les répartir dans les différents groupes. Or, il est connu que l'anxiété est amplifiée chez les rats réexposés au test de l'EPM (File *et al*, 1990). Ainsi, ce deuxième EPM augmente l'anxiété des contrôles ce qui pourrait avoir comme conséquence de réduire la différence avec les SPS, et d'expliquer que nous

n'observations que des tendances. Dans les futures études, il faudrait tester l'anxiété due au SPS par un autre test comportemental, comme le test de clair/obscur, qui nous a permis de mettre en évidence des augmentations d'anxiété (Article 3).

Un des symptômes majeurs est l'altération de l'éveil et de la réactivité, généralement mesurés par la réponse de sursaut. Nos données et ceux de la littérature, indiquent que le SPS modifient la réponse de sursaut à un son bref et intense (Khan and Liberzon 2004; Kohda et al. 2007; Serova et al. 2013). Cependant, contrairement aux autres études, nous obtenons toujours une diminution significative de la réponse de sursaut dans nos conditions (Article 1 et Article 2), et la raison de cette divergence n'est pas claire. Les discussions menées dans ces articles permettent de montrer que des diminutions de sursaut ont également été obtenues dans la littérature chez l'animal et également chez l'homme, nous conduisant à considérer que l'important est d'avoir des modifications de la réactivité des animaux, le sens pouvant être largement imputable aux conditions expérimentales.

Comme chez les patients ESPT, le rétrocontrôle de l'axe corticotrope est renforcé chez les animaux SPS, comme l'ont révélé des injections de cortisol ou de dexaméthasone (Kohda *et al.*, 2007; Liberzon *et al.*, 1997). Nous avons mesuré le taux de corticostérone chez des animaux traumatisés ou non, après les avoir soumis à un stress de contention. Nos données révèlent qu'une heure après la fin du stress, le taux de corticostérone plasmatique des rats SPS est revenu à un niveau basal, alors que celui des contrôles est encore élevé (Article 1), suggérant que le rétrocontrôle négatif est amplifié chez les animaux SPS, comme dans le reste de la littérature (Kohda *et al.*, 2007; Yamamoto *et al.*, 2009; Yehuda, 2005).

Notre étude permet de confirmer que le SPS induit un certain nombre de symptômes de l'ESPT, comme une altération de l'éveil, une augmentation de l'anxiété, une modification de l'axe corticotrope.

1.1.2) Exploration de nouveaux symptômes

La réactivité aux stimuli associés au traumatisme qui constitue un des symptômes majeurs de l'ESPT, n'a jamais été mesurée à la suite d'un SPS. Dans nos études, nous avons testé la réaction des animaux à des indices que nous avons introduits à cet effet lors du SPS. Nos résultats montrent qu'une exposition à un son associé au SPS induit une différence significative du taux de freezing entre les animaux SPS et contrôles, alors qu'on ne note pas de différence entre eux, en réponse à un son neutre. Ces données suggèrent que le SPS répond au critère B5 du DSM-5, « une réactivité physiologique marquée après l'exposition à un stimulus lié au trauma ».

De même, l'évitement à des stimuli liés au traumatisme n'a jamais été testé dans la littérature après un SPS. Pour ce faire, nous avons mesuré le temps passé dans différents bras d'un labyrinthe contenant une odeur associée ou non au traumatisme. Nos données révèlent que lorsque les animaux sont libres de se déplacer dans un labyrinthe, les SPS évitent le compartiment contenant une odeur liée au trauma significativement plus que les contrôles. Ces données suggèrent que le SPS répond au critère C du DSM-5, « l'individu fait un effort persistant pour éviter tous stimuli liés au trauma ».

Notre étude a permis de mettre en évidence deux nouveaux symptômes de l'ESPT après l'application du SPS chez le rat : la réactivité à des indices associés au traumatisme et l'évitement de ces indices.

1.1.3) Notion de susceptibles et de résilients après SPS

Chez l'homme, on sait qu'une partie seulement des sujets exposés à un traumatisme développe un ESPT. Chez l'animal, seul un petit nombre d'études souvent assez récentes, ont tenté de catégoriser les animaux en susceptibles et résilients (Elharrar *et al*, 2013; Goswami *et al*, 2010; Matar *et al*, 2013). Bien que nos résultats montrent clairement des effets du SPS sur le comportement des animaux, nous nous attendions souvent à des effets plus importants. C'est pour cette raison que nous avons tenté de déterminer, chez des animaux ayant subi de nombreux tests comportementaux, si il était possible de dégager une population susceptible et une population résiliente. Afin d'identifier les animaux les plus touchés par le SPS, nous avons sélectionné pour chacun des comportements (EPM, évitement, réactivité et réponse de sursaut) ceux qui présentent un score qui diffère de plus d'un écart-type par rapport à la moyenne du groupe contrôle (un demi écart-type pour l'EPM). Les animaux qui répondent à ce critère pour 3 ou 4 des symptômes sont considérés comme susceptibles tandis que les autres sont considérés comme résilients. Cette méthode a été en partie inspirée par celle utilisée par Deroche-Gamonet *et al*. (2004) dans le but de déterminer les animaux dépendants à la drogue. Notre méthode a permis d'identifier 37.5% des animaux comme susceptible. L'avantage serait de pouvoir identifier les animaux qui vont développer le trouble à la suite de l'exposition au SPS. Dans ce but, nous nous sommes intéressés dans un premier temps au trait HR/LR (la réaction à la nouveauté) parce que selon notre hypothèse de dysfonctionnement commun entre addiction et ESPT, il serait intéressant de vérifier si un trait qui prédispose à la prise de drogue influence aussi le développement de l'ESPT. D'ailleurs on sait que le trait HR/LR est impliqué dans la sensibilité au stress puisque seuls les HR deviennent plus anxieux en réponse à un stress de défaite sociale (Kabbaj, 2004). Enfin, dans l'article 1, nous avons

montré que ce trait module la sensibilisation croisée entre le SPS et une injection d'amphétamine. Nos études ont toutefois révélé (Article 1 et 2) que ce trait ne permet pas de prédire les animaux qui seront les plus touchés par le SPS. Cependant, une étude laisse supposer que ce trait HR/LR serait un trait de vulnérabilité à l'ESPT. En effet, il a été montré qu'une séance unique de défaite sociale cause, un mois plus tard et chez les rats HR uniquement, une réponse d'évitement des rats de la souche de celle impliquée dans la défaite sociale, et un comportement de peur lorsqu'ils sont replacés dans le contexte de la défaite sociale (Duclot *et al*, 2011), reproduisant ainsi deux critères de l'ESPT. Cette étude suggère que les rats HR, qui ont un attrait marqué pour la prise de drogue, seraient plus vulnérables à un stress traumatique. L'implication du trait HR/LR dans la susceptibilité à l'ESPT demande donc toujours à être clarifiée.

Nos données montrent aussi que l'anxiété avant le stress ne prédit pas le devenir des animaux. Par contre l'anxiété post-SPS et surtout la différence d'anxiété pré- post-SPS prédisent le devenir des animaux. Ces deux cas ils impliquent une mesure post-SPS et donc ne permettent pas de prédire la vulnérabilité. Des animaux Il conviendra de s'intéresser à d'autres traits comme l'impulsivité, un trait qui prédit les animaux susceptibles à l'addiction (Belin *et al*, 2008).

1.1.4) Implication du système noradrénergique pendant le SPS

De nombreuses données montrent un rôle central du système noradrénergique dans la symptomatologie de l'ESPT (Southwick *et al*, 1999). En ce qui concerne le SPS, une étude récente mesurant l'activité électrophysiologique du locus coeruleus, une à deux semaines après le stress, révèle que la réponse évoquée de ce noyau par une compression de la patte est amplifiée chez des animaux SPS, par rapport à celle des contrôles et que l'on note également une augmentation de l'expression de la tyrosine hydroxylase (index de l'utilisation de noradrénaline) dans le locus coeruleus, en réponse à un stress de contention, une semaine après le SPS (George *et al*, 2013). Cette étude montre pour la première fois que le système noradrénergique est hyper-réactif chez les SPS. Nos données révèlent également un rôle déterminant du système noradrénergique lors du SPS puisque des animaux injectés pendant le SPS avec de la clonidine, qui prévient la libération de noradrénaline, ne montrent plus de modification de la réponse de sursaut, ni de sensibilisation comportementale (Article 1).

Ainsi, nos données indiquent que le système noradrénergique est impliqué dans le développement des symptômes générés par le SPS, ainsi que dans la sensibilisation comportementale qu'il entraîne.

1.1.5) Durée des effets engendrés par le SPS

Une caractéristique essentielle de l'ESPT est la persistance des symptômes. Les modifications causées par le SPS n'ont jamais été établies au-delà de deux semaines. Nos expériences indiquent que les symptômes se maintiennent à long terme puisqu'ils sont présents de 35 à 44 jours après le SPS et que des modifications de la sensibilisation comportementale ont été observées après un délai de 3 mois (Article 1, Article 2). A notre connaissance, aucune étude sur la sensibilisation croisée entre stress unique et drogue n'a montré un effet au-delà de 3 semaines (Garcia-Keller *et al*, 2013). Cet effet à long-terme chez le rat qui rappelle celui obtenu après des injections répétées de drogue dont la sensibilisation comportementale se maintient plusieurs mois voire une année pour des doses importantes d'amphétamine (Hamamura *et al*, 1991; Paulson *et al*, 1991).

Nos données complètent et renforcent la validité du SPS comme modèle animal de l'ESPT. En accord avec notre hypothèse, nous avons pu montrer une prise en compte des indices dont la présentation peut engendrer des réactions de peur aux indices de rappel. Enfin, nous avons apporté des informations sur la sensibilisation croisée des SPS à l'amphétamine, un test qui n'avait pas encore été rapporté dans la littérature lors de ma thèse.

1.2) Le SPS induit-il une sensibilisation à l'amphétamine ?

D'après notre hypothèse de départ, l'exposition à un traumatisme, comme l'exposition répétée à des drogues d'abus, devrait conduire à une sensibilisation comportementale. Parce que nous nous intéressons aux variétés interindividuelles, il nous a semblé intéressant de caractériser nos animaux sur le trait de la réactivité à la nouveauté, parce qu'il était important dans les processus d'addiction. C'était une bonne idée, car contrairement à notre hypothèse de base, nous n'avons pas pu mettre en évidence une sensibilisation croisée entre stress et amphétamine sur l'ensemble, mais seulement sur une partie des animaux.

En accord avec les données de la littérature, nos données indiquent qu'en réponse à une injection unique d'amphétamine les rats contrôles LR ont une activité locomotrice inférieure aux rats HR (Dietz *et al*, 2008; Piazza *et al*, 1989). Après l'exposition au traumatisme, les rats LR ont une activité locomotrice supérieure à celle des contrôles LR, 15 et 90 jours plus tard,

montrant ainsi, une sensibilisation croisée à l'amphétamine. Cependant, d'une manière inattendue, les rats HR traumatisés révèlent une « désensibilisation », caractérisée par une activité locomotrice inférieure à celle démontrée par les rats HR contrôles. Nous avons montré que cette « désensibilisation » n'était pas liée à l'apparition de stéréotypies, phénomène qui prend place chez des animaux recevant des stimulants à des doses supérieures à celles induisant une hyperactivité locomotrice, et qui traduisent donc une sensibilisation comportementale plus importante. En effet, nous avons montré que des rats HR traumatisés qui montrent une désensibilisation après un délai de 15 jours, développent des activités locomotrices qui augmentent progressivement lorsqu'ils sont soumis à quatre injections supplémentaires (voir supplementary data de l'article 1). Si cette désensibilisation indiquait la présence de stéréotypies on aurait dû obtenir une diminution de l'activité locomotrice, chez ces animaux. Cette observation est d'ailleurs renforcée par les données de la littérature qui ont rapporté des phénomènes de désensibilisation chez des animaux comparables aux HR après des injections répétées d'amphétamine, sans observer le développement de stéréotypies (Altoa *et al*, 2007; Scholl *et al*, 2009). Enfin, une étude publiée récemment montre que l'injection de doses croissantes de méthamphétamine, une semaine après le SPS, n'induit aucune sensibilisation détectable sur l'ensemble du groupe et de plus aucune stéréotypie chez les SPS, contrairement aux animaux contrôles, renforçant l'idée que la désensibilisation chez les HR n'est pas causée par des stéréotypies (Eagle and Perrine, 2013).

Notre étude montre qu'à la suite d'un traumatisme, seuls les LR se sont sensibilisés. C'est d'ailleurs ce qu'ont obtenu Dietz *et al*. (2008) après un stress répété de défaite sociale : seuls les LR se sensibilisent, se retrouvant à un niveau similaire aux HR qui eux ne semblent pas être sensibilisés. Nos données indiquent qu'après un SPS, les LR se sensibilisent et atteignent un niveau similaire à celui des contrôles HR et que ces deux groupes SPS LR et contrôles HR ont un comportement semblable lors d'injections répétées d'amphétamine (Article 1 voir supplementary data). Cependant, dans notre cas, le SPS ne fait pas que d'annuler la différence entre HR et LR, mais il induit une différence significative entre ces deux groupes, les HR étant significativement moins actifs que les LR, justifiant le terme de « désensibilisation ».

Nos données indiquent qu'un traumatisme peut induire une sensibilisation comportementale, mais dans nos conditions, le SPS induit une sensibilisation chez les rats LR et une désensibilisation chez les rats HR

1.3) Rôle du système noradrénergique dans le développement de la sensibilisation comportementale ?

Une récente étude révèle que la stimulation des auto-récepteurs alpha-2 avec de la clonidine avant chaque injection d'amphétamine prévient complètement l'expression de la sensibilisation comportementale (Doucet *et al*, 2013). Ces injections de clonidine bloquent l'activité électrophysiologique du locus coeruleus et la libération de noradrénaline induit par l'amphétamine. Ces données démontrent le rôle majeur du système noradrénergique dans le développement de la sensibilisation comportementale à l'amphétamine. Pour renforcer la comparaison entre ESPT et addiction, nous nous sommes demandés si des processus analogues se mettent en place après un traumatisme (Article 1). Pour ce faire, nous avons injectés de la clonidine avant et pendant le SPS afin de bloquer la libération de noradrénaline pendant toute la durée du stress. Un test à l'amphétamine confirme une sensibilisation chez les SPS LR ne recevant pas de clonidine pendant le stress. Chez les animaux injectés à la clonidine, le traumatisme n'induit plus de sensibilisation chez les LR, et les HR sont plus actifs que les LR en réponse à une injection d'amphétamine tout comme les groupes contrôles. Enfin, comme indiqué précédemment, l'injection de clonidine prévient la modification de la réponse de sursaut.

L'ensemble de ces résultats indiquent que le système noradrénergique joue un rôle central dans le développement de la sensibilisation comportementale induit par le SPS, reproduisant ce qui a été obtenu après des injections répétées de drogue. Ces données constituent un résultat original puisqu'aucune étude à notre connaissance n'a montré l'implication du système noradrénergique dans la sensibilisation croisée entre le stress et la drogue. Ainsi, un même processus est impliqué dans la mise en place des effets à long terme des drogues et du traumatisme.

1.4) Des injections répétées de drogues induisent-elles une sensibilisation comportementale dont l'expression est modulée par la réaction à la nouveauté ?

Les études sur l'addiction se sont intéressées au rôle joué par le trait HR/LR lors de l'initiation et le développement de la sensibilisation comportementale, mais elles n'ont jamais étudié le rôle de ce trait lors de l'expression de la sensibilisation, c'est à dire après un certain délai suivant l'exposition aux drogues. Les études citées précédemment suggèrent qu'un phénomène de désensibilisation, comparable à celui que nous avons mis en évidence après un traumatisme, peut être présent après des injections répétées d'amphétamine (Alttoa *et al*,

2007; Scholl *et al*, 2009), soulignant l'importance des différences individuelles aux injections répétées de drogues.

Nous avons mis en place deux protocoles d'injection différents pour tester leur incidence sur la modulation de la sensibilisation par le trait HR/LR et sur le comportement (Article 3). Le premier protocole est comparable à celui adopté sur la souris, par l'équipe de Tassin, c'est-à-dire une injection quotidienne d'amphétamine pendant quatre jours consécutifs (injections séparées). Le second protocole, correspond également à quatre injections mais délivrées toutes les 40 minutes, lors d'une même séance, dans le but de se rapprocher des conditions du SPS, impliquant plusieurs stress successifs.

Nos résultats montrent que les injections quotidiennes induisent une sensibilisation de l'activité locomotrice en réponse à une injection d'amphétamine sur l'ensemble des animaux comme déjà montré par les études antérieures (Salomon *et al*, 2006). La séparation en HR/LR ne montre aucune modulation de la sensibilisation, les animaux HR et LR se sensibilisent à un niveau similaire à la suite de ce protocole d'injection. Le protocole groupé induit aussi une sensibilisation de la locomotion, sur l'ensemble des animaux. Cependant, cette sensibilisation est significativement moins importante que celle obtenue après des injections séparées, alors que la dose de drogue totale injectée est la même dans les deux conditions, révélant que les conditions d'injection sont un facteur important dans la mise en place d'une sensibilisation. Ces données confortent des études antérieures montrant qu'une fréquence élevée d'injection induit une plus faible sensibilisation que des injections plus espacées dans le temps (Post, 1980; Robinson and Becker, 1986).

De plus, nos données montrent que chez les rats injectés à l'amphétamine, les HR Groupés ont une activité inférieure à celle des LR Groupés ainsi qu'aux rats HR Séparés, suggérant une désensibilisation des HR lors d'injections groupées.

Ces résultats montrent ainsi que la réaction à la nouveauté (trait HR/LR) module non seulement le développement, mais également l'expression de la sensibilisation comportementale induit par des injections répétées de drogue. Elles renforcent également les ressemblances entre ESPT et dépendance aux drogues en montrant que traumatisme et drogue groupées induisent des désensibilisations comportementales similaires.

1.5) Peut-on détecter des symptômes comparables à ceux résultant d'un traumatisme à la suite d'injections répétées de drogues ?

Les effets à long-terme d'injections répétées de drogues sur le comportement ont été peu explorés dans la littérature. Nos données montrent qu'après deux semaines, les animaux ayant reçu des injections groupées (AG) sont plus anxieux que ceux ayant reçu des injections séparées (AS). De telles augmentations de l'anxiété après des injections d'amphétamine ont été montrées après un mois de retrait, mais les doses et le nombre d'injections étaient plus importants que dans notre protocole d'injections groupées (Barr *et al*, 2010; Vuong *et al*, 2010). Nous avons également montré que les animaux recevant des injections groupées évitent spécifiquement l'odeur associée au traumatisme comparés aux animaux contrôles et ceux recevant des injections séparées. Ce résultat, bien que se rapprochant de ceux obtenus après un SPS, peut paraître étonnant puisqu'il est généralement admis que les drogues induisent une préférence pour les stimuli associés à la drogue comme celle montrée par un test de préférence de place conditionnée. Néanmoins, il semble que dans les conditions groupées, l'amphétamine induit une aversion, qui a déjà été observée chez le rat avec certaines doses de drogue, certains intervalles d'injection et certain type de stimulus, tel qu'une odeur (Fudala and Iwamoto, 1990; Reville *et al*, 2012; Riley, 2011).

On a vu qu'un des symptômes de l'ESPT les plus recherchés est l'augmentation de la réponse de sursaut. Nos données obtenues avec le SPS montrent une diminution de la réponse de sursaut, contrairement à ceux montrés dans la littérature après un SPS. Comme nous l'avons précisé dans la discussion du premier article, une diminution a cependant déjà été rapportée chez les patients ESPT (Klorman *et al*, 2003; Medina *et al*, 2001) et chez des rats stressés (Conti and Printz, 2003; Gonzales *et al*, 2008) et le sens de variation du sursaut, semble dépendre des conditions expérimentales (Adamec *et al*, 2007). Une diminution de la réponse de sursaut a été montrée chez des animaux injectés à l'amphétamine après une période de retrait d'un mois (Adams *et al*, 2001; Gordon and Rosen, 1999; Russig *et al*, 2003). De même, chez l'homme, une diminution de la réponse de sursaut a été rapportée chez des cocaïnomanes sevrés (Efferen *et al*, 2000). Nos résultats montrent que la réponse de sursaut est diminuée chez les AS, alors que la réponse est augmentée chez les AG. L'augmentation ou la diminution de la réponse de sursaut pourrait être l'expression d'une même modification neuronale mais qui s'exprime différemment selon les conditions expérimentales.

L'ensemble de ces données indiquent que des injections répétées d'amphétamine ont des conséquences comportementales relativement similaires à celles que nous avons mises en

évidence après un traumatisme. Cependant, les injections séparées induisent moins d'effet que les injections groupées qui ont des conséquences se rapprochant plus de celles du SPS.

1.6) L'exposition au SPS chez des animaux injectés à l'amphétamine aggrave-t-elle les effets comportementaux ?

Si comme notre hypothèse le suggère, des animaux exposés à quatre injections de drogues sont déjà découplés, leur état ne devrait pas être aggravé lorsqu'ils sont soumis à un traumatisme supplémentaire. Nos résultats (Article 3) montrent que par rapport à ceux n'ayant été exposé qu'au SPS, les animaux soumis à des injections répétées d'amphétamine puis à un SPS présentent des symptômes plus marqués, avec une anxiété plus importante, un évitement des indices associés au traumatisme plus marqué et des modifications de la réponse de sursaut plus importantes. Ces données montrent que l'effet induit par la drogue n'est pas maximal et que le SPS augmente les modifications comportementales induites par les injections d'amphétamine. Ces résultats sont importants car ils apportent un support à notre hypothèse de base postulant des processus communs dans ces deux pathologies. Le fait que les injections répétées de drogues accentuent l'effet du SPS peut être dû au fait que le SPS renforce des processus déjà mis en jeu par la drogue ou augmente le nombre d'animaux touchés, faisant passé un seuil à d'autres animaux fragilisés, mais n'ayant pas encore atteint le seuil de déclenchement des symptômes.

De telles données permettraient de comprendre les pourcentages élevés de comorbidités qui sont de l'ordre de 40% entre ces deux pathologies. Elles expliqueraient pourquoi la consommation de drogue augmente le risque de développer un ESPT suite à un traumatisme (McFarlane, 1998) et pourquoi, réciproquement, le nombre d'événements stressants augmente de façon dose-dépendante le risque d'addiction (Lloyd and Turner, 2008). L'ensemble de ces résultats suggèrent, en accord avec nos hypothèses, que la prise de drogue rend l'individu plus sensible à l'exposition à un événement traumatisant et inversement.

1.7) Tentative thérapeutique d'un traumatisme par remodelage émotionnel

Des tests comportementaux réalisés sur des animaux utilisés lors de l'Article 1 (résultats non rapportés) n'ont permis de mettre en évidence aucun des symptômes classiquement obtenus à la suite du SPS et que nous avons déjà mis en évidence dans des expériences préalables. Bien que supposer que l'injection d'amphétamine, révélant le découplage, puisse améliorer les symptômes de l'ESPT apparaisse assez farfelu, nous avons quand même voulu vérifier cette hypothèse improbable, mais cependant compatible avec les hypothèses de remodelage

émotionnel (Gisquet-Verrier and Riccio, 2012; Gisquet-Verrier, 2009). Les données que nous avons obtenues indiquent que, à la différence de ceux qui reçoivent une injection de saline, des animaux recevant une injection d'amphétamine 30 jours après le stress, dans la pièce où a été délivré le SPS, ne montrent plus de réactivité à un indice associé au traumatisme, ni d'évitement des indices de rappel (odeur) et qu'ils ne présentent plus de modification de réponse de sursaut. De plus, l'application de notre méthode de sélection d'animaux en susceptibles/résilients indique, qu'après une injection d'amphétamine, tous les animaux traités peuvent être considérés comme résilients. Comme nous l'avons mentionné dans la discussion de l'Article 2, des effets bénéfiques de l'amphétamine sur l'ESPT ont déjà été mis en évidence par certains auteurs dans des études de cas (Daly, 2000; Houlihan, 2011). De plus, notre procédure rappelle celle de la « narcose amphétaminique » utilisée au cours la seconde guerre mondiale, comme traitement pour les patients traumatisés (Crocq, 1999; Delay, 1949). Ces auteurs proposent que l'association entre les barbituriques et les amphétamines facilite la résurgence des souvenirs, en incitant au dialogue avec le thérapeute grâce à un état de confort psychologique. Le général Crocq note qu'un seul traitement pouvait suffire pour certains patients, alors que d'autres en avaient besoin de plusieurs. Cette technique jugée efficace par les autorités militaires a cependant été progressivement abandonnée à cause d'accidents survenus au moment de la mise en place de l'injection d'amphétamine (Crocq, 1999).

A la fin des années 70, début des années 80 se sont développées des thérapies sous MDMA, notamment pour traiter des ESPT. A l'époque, l'usage de ces produits était encore assez libre et les thérapeutes avaient remarqué que menées sous MDMA, connu pour augmenter les sentiments de confiance et d'empathie pour soi-même et envers les autres, les thérapies se révélaient beaucoup plus efficaces et durables. Cependant, lorsque le MDMA est devenu illégal, ces thérapies ont cessé. Récemment, la validité de ces thérapies sous MDMA a été reconfirmée et il a été souligné qu'elles sont rapides d'application, souvent efficaces et durables dans le temps (Mithoefer *et al*, 2013; Parrott, 2007). De plus, le MDMA pourrait être utilisé plus largement, notamment pour tous les troubles relatifs aux émotions intenses, à la peur et à l'anxiété (Doblin, 2002). Les explications les plus fréquentes pour expliquer ces résultats consistent à proposer que l'amphétamine et le MDMA augmentent les possibilités d'échanges avec le thérapeute, ainsi que le sentiment de confiance en soi deux facteurs connus pour améliorer les effets de la thérapie. Il a également été proposé que les améliorations puissent être dues au fait que le MDMA augmente l'activité du cortex préfrontal ventromédian et diminue celle de l'amygdale (Gamma *et al*, 2000), renversant ainsi les modifications provoquées par l'ESPT. Nous avons proposé une autre explication (Article 2)

en reprenant les arguments récemment exposés par Gisquet-Verrier and Riccio (2012) montrant que lorsqu'un souvenir est réactivé, il devient malléable et capable d'intégrer de nouvelles informations. On peut noter que dans toutes les thérapies décrites précédemment, deux éléments apparaissent essentiels : le sujet doit être placé dans un état qui facilite la réactivation de ses souvenirs traumatiques et il doit être dans un état positif, serein, à la fois sûr de lui-même et conscient. Nous proposons que grâce à sa réactivation, le souvenir traumatique, devient malléable et capable d'intégrer l'état positif du sujet, modifiant ainsi la valence négative du souvenir initial au profit d'une valence beaucoup plus positive. Dans notre expérience, l'amphétamine a été injectée dans la salle où le SPS a été délivré, permettant la réactivation du souvenir traumatique. Cette réactivation associée aux effets positifs de l'amphétamine pourrait induire un remodelage du souvenir qui serait à l'origine de l'amélioration des symptômes. Il est très intéressant de constater que dans une des études menées sous MDMA, il a été souligné que 14 des 29 participants ESPT ont rapporté, après une seule séance, que conjointement à l'amélioration de leur symptômes d'ESPT ils ressentaient également une diminution d'intérêt pour des substances telles que l'alcool, le cannabis ou la caféine qu'ils absorbaient en quantité (Greer and Tolbert, 1986). Un article récent a d'ailleurs envisagé l'utilisation de psychothérapie sous MDMA dans le cas de dépendance aux drogues (Jerome *et al*, 2013). Cet article confirme l'intérêt que l'on doit porter à ce type d'approche thérapeutique et supporte notre hypothèse de bases communes entre ESPT et dépendance aux drogues.

Bien sur ces données nécessitent d'être confirmées et complétées par d'autres expériences afin de valider l'amphétamine ou le MDMA comme traitement de l'ESPT. Cependant les résultats obtenus sont encourageants, et nos hypothèses de malléabilité ouvrent de nouvelles voies thérapeutiques dans le traitement de ces troubles qu'il conviendra d'explorer plus précisément dans le futur.

2) Contribution de ce travail aux hypothèses de départ ?

2.1) Lien entre sensibilisation comportementale et sensibilisation neurochimique

La sensibilisation comportementale a longtemps été liée à la sensibilisation à la dopamine (Kalivas and Weber, 1988). Cependant, quelques études ont établi que ces deux sensibilisations n'étaient pas toujours reliées (Kalivas and Duffy, 1993; Segal and Kuczenski, 1992). Plus récemment, l'équipe de Tassin a démontré que la sensibilisation comportementale ne dépendait pas de la dopamine puisque des injections répétées de GBR12783, un inhibiteur spécifique de la recapture de DA, provoque une hyperactivité

locomotrice, mais n'induit ni sensibilisation comportementale, ni sensibilisation neurochimique (Lanteri *et al*, 2008). De plus, alors que l'injection d'un antagoniste D2 bloque le développement de la sensibilisation, elle n'empêche pas son expression (Vezina, 1996). L'ensemble de ces résultats montrent que si les hyperactivités locomotrices sont bien en relation avec les augmentations de dopamine, ces augmentations ne sont que la conséquence de modifications présentes en amont. Les données obtenues par l'équipe de Tassin montrent, dans le cas d'injections répétées de drogue, que l'amplitude de l'activité locomotrice en réponse à une injection d'amphétamine est fortement corrélée à celle de la libération de noradrénaline (Salomon *et al*, 2006). De même, le décours de l'activité locomotrice au cours du temps en réponse à une injection d'amphétamine suit celle de la libération de noradrénaline. De plus, l'inhibition du système noradrénergique prévient le développement et l'expression de la sensibilisation (Auclair *et al*, 2004; Doucet *et al*, 2013).

En nous basant sur ces données, nous avons travaillé sur l'hypothèse implicite que la sensibilisation comportementale reflétait les modifications neuronales causées par un stress traumatique chez le rat. Nous nous attendions ainsi à obtenir, en réponse à une injection d'amphétamine, une activité locomotrice plus importante chez les animaux exposés aux SPS que chez les animaux contrôles. Mais nos résultats ne correspondent pas à ceux attendus, puisque la sensibilisation induite par le SPS n'induit de sensibilisation comportementale que dans une partie de la population, les rats caractérisés par une faible réactivité à la nouveauté (LR). Chez les rats HR, le traumatisme n'induit pas de sensibilisation, mais plutôt une « désensibilisation ». A notre connaissance, une telle modulation de la sensibilisation par le trait HR/LR a été seulement rapportée dans deux autres études impliquant toutes deux des expositions répétées à l'amphétamine. Alttoa *et al*. (2007) montrent, après des injections répétées d'amphétamine (0,5 mg/kg pendant 5 jours), une sensibilisation chez des animaux comparables aux LR et une désensibilisation chez des animaux comparables aux HR, en réponse à une injection d'amphétamine délivrée 9 jours plus tard. Ces auteurs montrent de plus que la désensibilisation dépend des projections du locus coeruleus et qu'elle est associée à une diminution de la réponse des protéines G liées aux récepteurs D2, révélée 3 jours après la dernière injection. Ils proposent que l'injection répétée d'amphétamine désensibilise les récepteurs D2 dans le striatum chez les HR ce qui pourrait sous-tendre la "désensibilisation" locomotrice apparente en réponse à une injection d'amphétamine. Dans l'étude de Scholl *et al*. (2009), une partie seulement des animaux qui reçoivent des injections répétées d'amphétamine (2,5 mg/kg pendant 6 jours) sont désensibilisés, en réponse à une injection d'amphétamine délivrée 14 jours plus tard. Ces animaux désensibilisés sont ceux qui révèlent

la plus grande activité locomotrice à la première injection d'amphétamine, pouvant ainsi être comparables aux HR. Cette désensibilisation est associée à une diminution du taux de dopamine dans le striatum dorsal, une région requise pour le comportement locomoteur induit par l'amphétamine (Kelley *et al*, 1988). L'ensemble de ces deux études indiquent que la désensibilisation est associée à une augmentation de la réponse noradrénergique ainsi qu'à une diminution de la libération de dopamine. D'après cette analyse, on peut faire l'hypothèse que la désensibilisation des HR induite par le traumatisme reflète en fait une sensibilisation noradrénergique qui s'exprime par une diminution de la locomotion, en réponse à une injection d'amphétamine. On sait que le système noradrénergique est indirectement connecté au noyau accumbens via l'aire tegmentale ventrale et le cortex préfrontal. Comme nous l'avons déjà mentionné (Voir partie III.2.2 de l'introduction), l'augmentation de l'activité locomotrice induite par une injection d'amphétamine est due à la stimulation du noyau accumbens (Pijnenburg and van Rossum, 1973). Si, comme nous le proposons, les systèmes noradrénergique et sérotoninergique sont hyper-actifs après un SPS, il est possible que chez les rats HR, qui ont un système noradrénergique qui contribue plus fortement à l'activation dopaminergique que chez les rats LR (Verheij and Cools, 2008), l'augmentation de la libération de noradrénaline due au SPS, cesse d'activer le système dopaminergique. Cet effet pourrait être dû à une désensibilisation des récepteurs alpha-1B qui contrôlent la libération de dopamine fonctionnelle. Une désensibilisation de ce récepteur a d'ailleurs déjà été montrée suite à l'exposition à un stress répété de contention, mais ceci n'a été révélé quelques minutes à quelques heures après la dernière séance de contention (Stone and Quartermain, 1999). Des désensibilisations de récepteurs à long-terme n'ont, à notre connaissance, que rarement été décrites. Cependant, l'équipe de Tassin l'a montré pour les récepteurs alpha-2A et 5-HT1A un mois après des injections répétées de drogues (Doucet *et al*, 2013; Lanteri *et al*, 2013).

Ainsi, nous proposons que chez les HR qui sont déjà naturellement « pré-sensibilisés » une augmentation de la libération de noradrénaline sous l'impulsion d'un stress important, pourrait résulter en une désensibilisation des récepteurs alpha-1B. Cette désensibilisation aurait comme conséquence de réduire l'activation du noyau accumbens, résultant en une diminution de l'activité locomotrice.

Les seuls cas de désensibilisation que nous avons répertoriés, ont été obtenus, dans les deux articles précédemment cités, après des injections répétées d'amphétamine. Nous avons obtenu un cas de désensibilisation après des injections groupées d'amphétamine (Article 3), ainsi qu'après un traumatisme (Article 1). Notre hypothèse pourrait donc être valide non seulement pour le stress, mais également pour les drogues.

Ainsi le trait HR/LR dans la sensibilisation exercerait une interaction différentielle sur l'articulation noradrénaline-dopamine que nous avons schématisée sur la Figure 14. Pour vérifier notre hypothèse, il serait nécessaire de mesurer la libération de noradrénaline au niveau du cortex préfrontal et de dopamine au niveau du noyau accumbens par microdialyse en réponse à une injection d'amphétamine. En accord avec notre hypothèse, nous devrions obtenir une augmentation de la libération de noradrénaline pour tous les rats SPS (LR et HR) au niveau du cortex préfrontal, ainsi qu'une augmentation de la libération de dopamine chez les LR et d'une diminution chez les HR au niveau du noyau accumbens. L'analyse réalisée après différents délais devrait nous permettre de suivre le déroulement des modifications induites par le traumatisme.

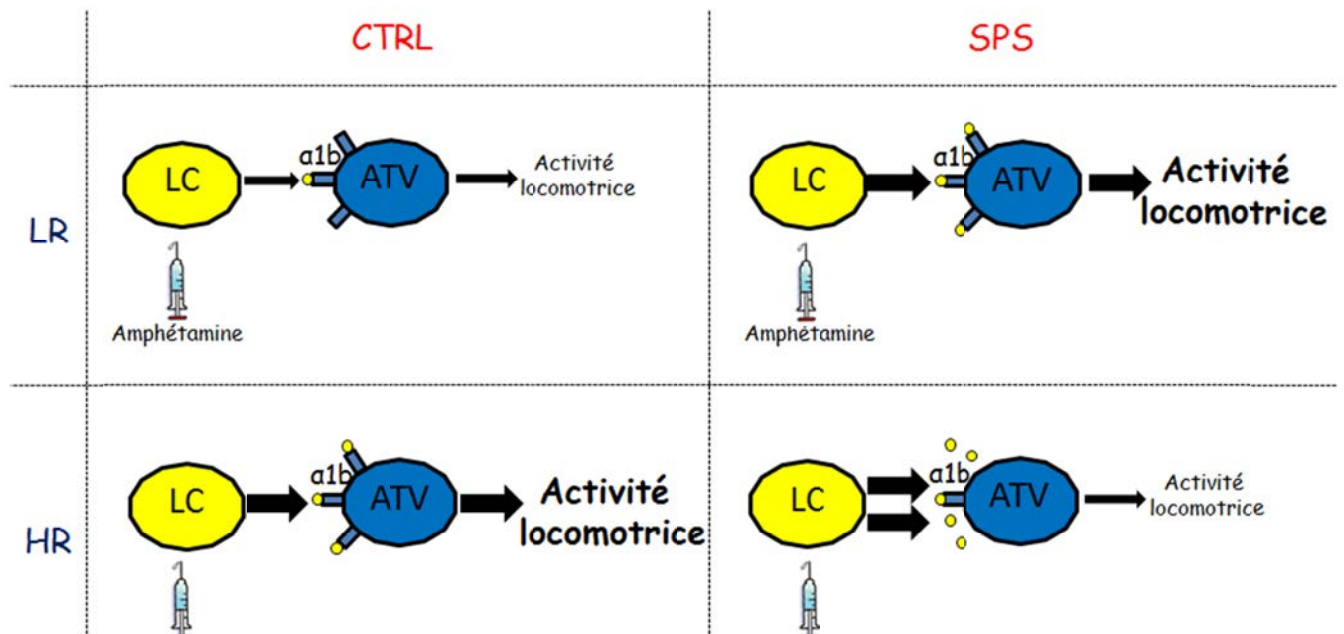


Figure 14. Interactions noradrénaline-dopamine hypothétiques en réponse à une injection d'amphétamine chez des animaux contrôles (CTRL) et des animaux soumis au SPS. Chez les rats CTRL, l'interaction noradrénaline-dopamine est plus importante chez les HR que chez les LR conduisant à une plus grande activité locomotrice. Après un stress traumatique (SPS), l'interaction se renforce chez les LR et atteint un niveau similaire à celui atteint par les CTRL HR, alors que chez les HR, l'augmentation des quantités de noradrénaline induirait une désensibilisation des récepteurs alpha-1B, conduisant à une réponse dopaminergique amoindrie responsable d'une plus faible activité locomotrice similaire aux CTRL LR. La taille et le nombre de flèches reflètent l'importance de libération du neurotransmetteur. LC, Locus Coeruleus ; ATV, Aire tegmentale ventrale.

Cette hypothèse de désensibilisation qui serait l'expression d'une hyperréactivité du système noradrénergique pourrait expliquer l'évolution de la différence HR/LR que nous avons constaté au cours du temps. Chez des animaux non-exposés au stress, les HR ont une réponse plus importante que les LR, révélant une sensibilisation noradrénergique plus forte chez les

HR. Quatre jours après le SPS, les différences entre HR et LR sont abolies. Un effet similaire a d'ailleurs été rapporté 14 jours après une défaite sociale répétée (Dietz *et al*, 2008). Ces données suggèrent que les processus de sensibilisation et de désensibilisation se mettent graduellement en place, ce qui pourrait d'ailleurs expliquer que les effets comportementaux et moléculaires dans la littérature ne puissent être détectés que 7 jours après le SPS (Kohda *et al*, 2007; Liberzon *et al*, 1999; Wang *et al*, 2008; Yamamoto *et al*, 2009). Après cette période d'incubation et de mise en place, les effets à long-terme se stabiliseraient. La sensibilisation noradrénergique se renforcerait chez les LR et les HR et la désensibilisation des récepteurs alpha-1B serait opérationnelle. L'ensemble de ces processus se traduirait 15 jours après le SPS par une augmentation de l'activité chez les LR et une diminution de l'activité chez les HR.

Cette hypothèse permet également de comprendre pourquoi des injections groupées de drogue conduisent à des sensibilisations plus faibles que des injections séparées. En effet, on peut concevoir que seul l'afflux massif de noradrénaline induit par les injections groupées est capable d'entraîner une désensibilisation des récepteurs alpha-1B, responsable de la plus faible activité comportementale.

Ainsi, si notre hypothèse est exacte, le traumatisme, comme des injections répétées de drogue seraient capable d'entraîner une corrélation entre sensibilisation comportementale et sensibilisation neurochimique. Des expériences sont actuellement en cours pour le vérifier.

2.2) Lien entre sensibilisation comportementale et symptômes

Nos données montrent que les injections de clonidine pendant le SPS bloquent d'une part la sensibilisation et d'autre part la réponse de sursaut (Article 1). Ces données montrent bien que c'est l'augmentation de la transmission noradrénergique au cours du stress qui est responsable du développement de la sensibilisation comportementale et du développement des symptômes, indiquant ainsi que symptômes et sensibilisation ont une origine commune, mais ils ne donnent pas d'information sur les relations qui les unissent ultérieurement.

Lors de notre première étude nous avons montré d'effets comportementaux sur l'ensemble du groupe et une sensibilisation modulée par HR/LR, ce qui nous a conduit à postuler une indépendance entre symptômes et sensibilisation comportementale (Article 1). De plus, si comme nous le proposons les HR ont une sensibilisation plus importante que les LR, alors les HR devraient montrer des symptômes plus marqués que les LR, ce qui n'est pas le cas, suggérant là encore une indépendance entre sensibilisation comportementale et symptômes.

Cependant les données ultérieures tempèrent cette conclusion. Au cours de l'étude suivante, nous avons recherché un lien entre les symptômes de l'ESPT et la réponse locomotrice. Après avoir déterminé quels animaux étaient susceptibles et résilients, nous avons analysé les sensibilisations comportementales de ces deux sous-groupes et constaté qu'ils diffèrent (Article 2). Les susceptibles ont une activité locomotrice inférieure à celle des résilients alors que nous nous attendions à ce que les animaux les plus touchés par le stress soient ceux qui développent la sensibilisation la plus importante. Cependant, en adoptant notre hypothèse, on pourrait arriver à la conclusion que les susceptibles, démontrant les symptômes les plus marqués, pourraient avoir développé une sensibilisation neurochimique plus importante que les résilients.

Au cours de notre troisième étude, nous avons obtenu une sensibilisation comportementale plus faible après des injections groupées qu'avec des injections séparées qui pourraient en fait, d'après notre hypothèse, refléter une plus forte sensibilisation neurochimique. Par ailleurs, nos résultats indiquent que les injections groupées induisent des symptômes plus importants que les injections séparées, suggérant un lien entre sensibilisation et symptômes.

Néanmoins, les données de la littérature sur l'auto-administration de drogue sont contradictoires sur le lien entre consommation compulsive de drogue, un symptôme majeur de l'addiction, et sensibilisation locomotrice. Certains auteurs montrent que les animaux qui consomment de façon compulsive de la drogue ont une plus importante sensibilisation comportementale (Ferrario *et al*, 2005), alors que d'autres ne montrent pas de différence (Ahmed and Cador, 2006). La sensibilisation comportementale n'a pas été testée sur les animaux considérés comme dépendants sur le modèle animal développé par Deroche-Gamonet *et al*. (2004). Par ailleurs, certains auteurs proposent une relation entre la sensibilisation comportementale et la rechute aux drogues. En effet, une revue démontre que le circuit impliqué dans la sensibilisation comportementale est très similaire à celui mis en évidence pour la restauration de la recherche de drogue, modèle animal de la rechute (Steketee and Kalivas, 2011), bien que cette affirmation ne soit pas acceptée par tous (Keiflin *et al*, 2008).

L'ensemble de ces résultats ne permet pas d'affirmer qu'un lien existe entre la sensibilisation comportementale et les symptômes. Bien que certaines données supposent que la susceptibilité à l'ESPT ou à l'addiction module la sensibilisation comportementale, ce lien n'est pas clair. Là encore, les données sur la sensibilisation neurochimique devraient nous aider à affiner nos positions.

2.3) Parallèle entre ESPT et prise de drogue

Nos données ont permis de mettre à jour de nouveaux points communs entre ESPT et prises répétées de drogue.

Sensibilisation locomotrice : Nous avons montré qu'un traumatisme entraîne une sensibilisation comportementale semblable à celles obtenue après des injections répétées de drogue, lorsque celles-ci sont délivrées dans les mêmes conditions. Nos données montrent aussi que ces sensibilisations se maintiennent à long terme, tout comme les sensibilisations aux drogues. Enfin, nous avons montré que la libération de noradrénaline au cours du traumatisme est à l'origine de la sensibilisation comportementale et de son expression à long-terme même, après l'arrêt de l'événement, ce qui est également le cas de la sensibilisation aux drogues.

Importance du trait HR/LR : Le trait HR/LR est impliqué dans la sensibilité aux drogues. Nos données montrent qu'il est également impliqué dans la réactivité des animaux au traumatisme.

Symptômes : Nos résultats montrent que les injections répétées de drogues provoquent des symptômes qui présentent un certain nombre de similitudes avec ceux de l'ESPT, comme une augmentation de l'anxiété, une modulation de la réponse de sursaut et un évitement d'un indice associé à la prise de drogue quand elle est groupée.

De plus, nos données indiquent qu'un traumatisme amplifie les symptômes induits par les injections répétées de drogue (Article 3) et qu'une sensibilisation au SPS est augmentée par des injections répétées d'amphétamine (Article 1 ; voir supplementary data), renforçant également l'idée selon laquelle drogue et stress jouent sur les mêmes processus.

L'ensemble de ces données renforce l'hypothèse d'une base commune entre ESPT et addiction. Ces résultats ne sont cependant pas suffisants pour affirmer que cette base commune est le découplage des systèmes monoaminergiques. Seule la démonstration d'une sensibilisation neurochimique montrant des augmentations de libération de noradrénaline et de sérotonine chez des rats traumatisés, en réponse à une injection d'amphétamine permettra de confirmer cette hypothèse.

2.4) Validité de l'hypothèse du découplage

Nous avons émis l'hypothèse que l'exposition à traumatisme devait entraîner un découplage des systèmes monoaminergiques. Nos données ne permettent pas de mettre directement en

évidence ce découplage, mais elles vont dans ce sens en montrant que l'exposition à un traumatisme induit une sensibilisation comportementale qui se maintient dans le temps. De plus, nos données suggèrent que s'il a bien lieu, ce découplage ne fonctionne pas en tout ou rien, mais qu'il doit s'établir graduellement. Plusieurs données viennent à l'appui de cette considération. Dans l'Article 1, nous avons montré que la sensibilisation induite par le SPS peut être augmentée par des injections répétées d'amphétamine. Ainsi la réactivité du système n'est pas maximale après le SPS et peut être augmentée par de la drogue.

La comparaison des données obtenues après injections séparées ou groupées de drogues obtenues dans l'Article 3 indiquent que l'expression de la sensibilisation est différente dans les deux cas. Si la désensibilisation est en fait une hypersensibilisation, comme nous le proposons, ce sont les injections groupées qui conduisent aux sensibilisations les plus importantes, ce qui suggère que la sensibilisation induite par 4 injections quotidiennes de 1mg/kg d'amphétamine n'est pas maximale. Dans cette étude, on note d'ailleurs des symptômes plus accentués chez les animaux recevant des injections groupées que séparées. Enfin, nous avons montré dans l'Article 3 que l'application d'un traumatisme après des injections répétées de drogues amplifie les symptômes causés par les injections répétées de drogue, montrant là aussi que si découplage il y a, il n'est pas maximal après 4 injections d'amphétamine.

L'ensemble de nos données est en accord avec la notion de découplage, mais ne le démontre pas. Il suggère que les systèmes monoaminergiques ne fonctionnent pas en position couplée vs non découplée, mais qu'il y a bien une gradation progressive du découplage et que la perte de contrôle réciproque d'un système sur l'autre n'est pas totale, renforçant les chances de réversibilité du phénomène.

2.5) Relations entre ESPT ou prise de drogue et hyperréactivité aux indices ?

On sait depuis longtemps que la sensibilisation comportementale aux drogues est largement dépendante du contexte dans lequel elle s'est développée. Les animaux exposés à des injections de drogues ne révèlent plus de sensibilisation si une injection supplémentaire est effectuée dans un autre contexte que celui où ils ont reçu des injections répétées (Tilson and Rech, 1973; Vezina *et al*, 1989). Ces données établissent le lien important qui existe entre sensibilisation locomotrice et sensibilité aux indices de l'environnement. Elles montrent également que la présentation du contexte joue un rôle essentiel dans l'expression de la sensibilisation comportementale. Notre hypothèse d'hyper-réactivité aux indices de rappel est

très proche de cette considération. Notre but est de démontrer que l'exposition à des indices de rappel permet l'expression d'une sensibilisation comportementale.

Nous avons montré que les animaux SPS et ceux recevant de la drogue prennent en compte les éléments du contexte associés à ces événements. En effet, ils évitent l'odeur présente lors du SPS ou des injections de drogue et ont une réaction de peur lors de la présentation d'un son associé au traumatisme. De plus, nos données montrent que l'exposition à des indices de rappel associés à des injections répétées de drogues, ou du SPS, augmente l'activité locomotrice des animaux ce qui n'est pas constaté pour ceux dont les indices ont été associés à des injections de saline (voir Article 3). Ces résultats suggèrent que les indices activent le même circuit que celui stimulé par une injection d'amphétamine. Ce résultat est important car il est inféré par nos hypothèses de départ. D'ailleurs une autre étude va dans ce sens en montrant que la présentation d'une musique associée à une injection de métamphétamine (1mg/kg) pendant 7 jours consécutifs, augmente l'activité locomotrice des animaux, ainsi que la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens (Polston *et al*, 2011). On pourra remarquer que la réactivité aux indices est relativement faible et ne constitue pas une « hyper-réactivité ». Plusieurs raisons peuvent être avancées : d'une part, ces données considèrent l'ensemble des animaux, composé majoritairement de résilients, ce qui peut amoindrir les effets. D'autres parts, il est un domaine que nous n'avons que récemment abordé qui est celui de l'importance des reviviscences dans le développement de la pathologie. Dans nos expériences, les animaux sont en présence des indices pendant le déroulement du SPS ou des injections de drogue. Il est possible que des reviviscences spontanées se produisent chez certains animaux, mais nous ne les contrôlons pas. Cependant une étude récente menée au laboratoire (Le Dorze, 2013) a montré un renforcement important des symptômes liés au SPS lorsque les animaux sont exposés 4 fois aux indices de rappel. Il est donc possible que cette hyper-réactivité aux indices se construise au cours des reviviscences, et qu'elle est donc insuffisante dans notre modèle expérimental.

Ce lien entre sensibilisation comportementale et hypersensibilité aux indices de rappel doit être confirmé et exploré pour des animaux exposés à une drogue ou à un traumatisme. Il sera également important de déterminer si, comme nous l'escomptons, des augmentations de la libération de noradrénaline sont obtenues lors de la présentation de ces indices. Les données apportées par Feenstra dans les années 2000 étayent tout à fait cette possibilité (Feenstra, 2000; Feenstra *et al*, 1999) . Cet auteur a en effet démontré que la présentation du stimulus conditionnel d'une tâche opérante aversive ou appétitive augmente la libération de

noradrénaline au niveau du cortex préfrontal. Ces données suggèrent que la présentation d'indices de rappel associés à un traumatisme ou à une prise de drogue devrait entraîner une sensibilisation comportementale ainsi qu'une augmentation de libération de noradrénaline et de sérotonine au sein du cortex préfrontal. Signalons également qu'une étude a montré que la dépendance au contexte de la sensibilisation comportementale dans le cas d'injection de drogue n'est obtenue que chez les animaux HR et qu'elle n'existe pas chez les animaux LR (Jodogne *et al*, 1994). Pour l'instant, nos données n'ont pas montré de différence entre HR et LR sur la réponse comportementale aux indices, mais cette donnée est potentiellement importante.

Ces données suggèrent un large chevauchement entre le circuit impliqué dans la sensibilisation comportementale et le circuit impliqué dans la réactivation mnésique. Cette hypothèse est d'ailleurs soutenue par la théorie de la sensibilisation de la motivation proposée pour la dépendance aux drogues par Robinson et Berridge en 1993, qui présente de nombreux points communs avec les positions que nous défendons. Cette théorie a été proposée dans le but d'expliquer les processus neurobiologiques impliqués dans la transition d'une consommation de drogue occasionnelle vers des prises compulsives, ainsi que dans le cas des rechutes (Robinson and Berridge, 1993). Les auteurs suggèrent que l'exposition répétée aux drogues peut causer des changements au niveau des circuits cérébraux impliqués dans l'attribution de la saillance d'un stimulus. Cette sensibilisation des circuits cérébraux persisterait à long-terme, même après un long sevrage, rendant les sujets hypersensibles aux effets motivationnels des drogues et aux indices associés à la prise de drogue. La sensibilisation serait responsable de l'envie irrésistible de consommer de la drogue (craving). Selon les auteurs, l'activation de la locomotion induite par les drogues reflète l'engagement du système cérébral de la motivation, plus particulièrement le système dopaminergique mésolimbique, et la sensibilisation de l'activité locomotrice serait une représentation indirecte de l'hypersensibilité du circuit de la motivation (Robinson and Berridge, 2008). Ainsi, la sensibilisation comportementale pourrait être l'expression des processus sous-tendant la sensibilité aux indices associés à la prise de drogue, responsables des rechutes. Cette théorie se rapproche de notre hypothèse puisqu'elle propose que la prise de drogue rende les individus hypersensibles aux indices associés et que cette hypersensibilité soit sous-tendue par le circuit de la sensibilisation comportementale. Selon cette théorie, la réactivité aux indices serait due à une sensibilisation de l'effet motivationnel de ces indices. *D'après notre hypothèse, la sensibilité aux indices induirait une réactivation des souvenirs associés qui provoquerait une augmentation de la motivation de consommer la drogue. Ainsi*

pour nous, l'augmentation de la motivation serait la conséquence de l'hypersensibilité aux indices et non la cause. De même, pour les individus souffrants d'ESPT, la présentation d'un indice associé à l'événement traumatique induit une réactivation du traumatisme ravivant l'état de détresse qui d'après nous serait donc encore la conséquence de cette hypersensibilité.

2.6) Relations entre EPST et découplage des systèmes monoaminergiques

Si le découplage est le support physiologique de l'hypersensibilité aux indices, comment s'intègre-t-il aux dysfonctionnements généraux de l'ESPT ? Une relation manifeste entre le découplage et les modifications induites par l'ESPT est qu'ils ont tous les deux comme conséquences d'amplifier la réactivité du système noradrénergique.

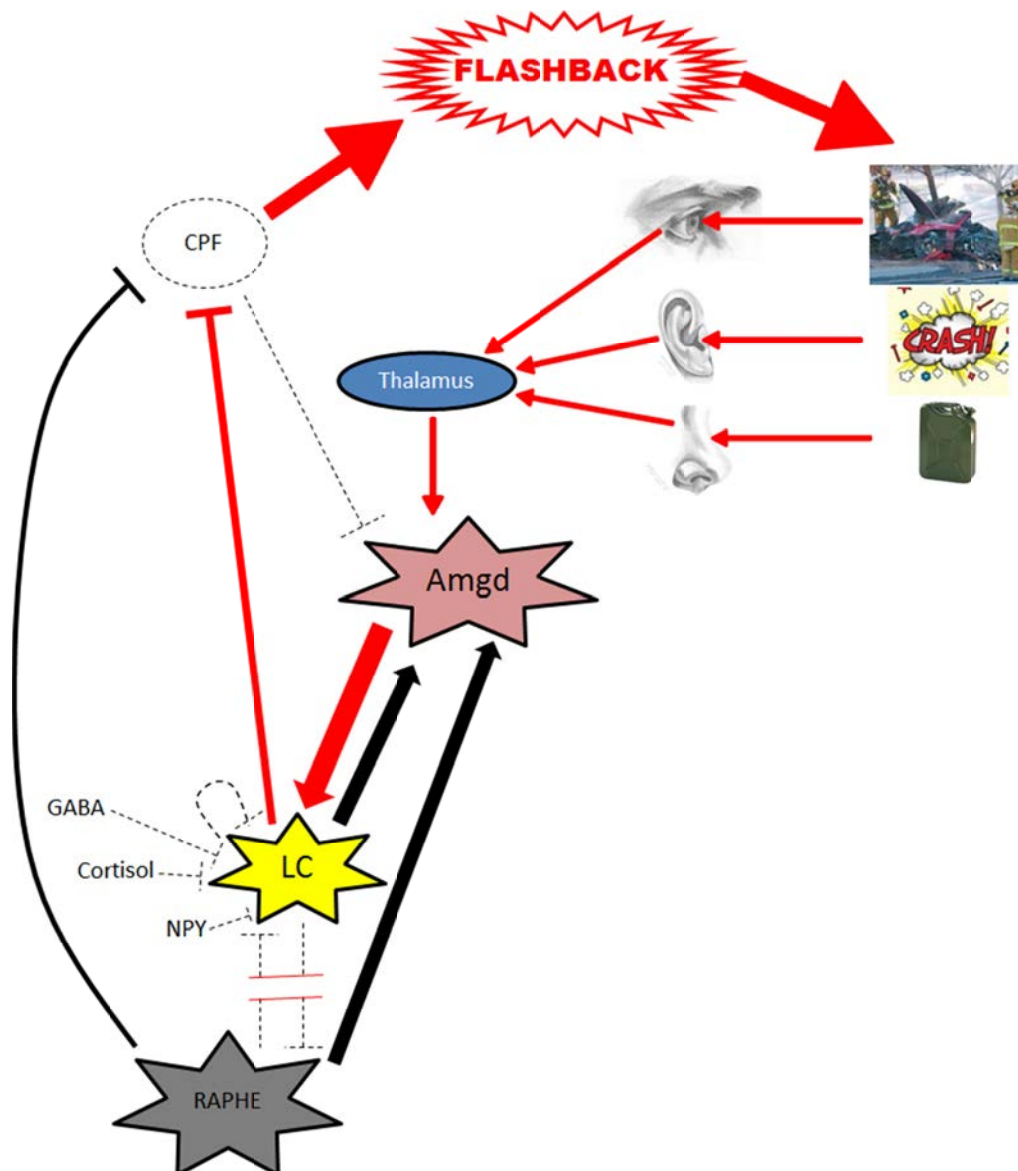


Figure 15. Circuit hypothétique et simplifié du rôle du système noradrénergique dans l'hypersensibilité aux indices associés au traumatisme. Lorsqu'un patient repère un indice associé au traumatisme, cette information est relayée au thalamus qui à son tour active l'amygdale. L'hyperréactivité de l'amygdale aurait comme conséquence de stimuler le système noradrénergique. Le faible taux de cortisol, de neuropeptide Y et de GABA et la désensibilisation des autorécepteurs alpha-2 atténue l'inhibition qu'ils exercent au niveau du LC. L'augmentation de noradrénaline associée à une inhibition du cortex préfrontal seraient responsables des reviviscences qui re-stimule le circuit en boucle.

Les pointillés signifient diminution de l'activation/inhibition ou atrophie de la structure. Régions en forme d'étoile signifient que la région est hyperactive. Flèches épaisses signifient que l'activation/inhibition est augmentée. Flèches rouges montrent le cheminement des indices pour induire des reviviscences. Amgd : Amygdale ; CPF : Cortex préfrontal ; HPC : Hippocampe ; LC : Locus Coeruleus ; NPY : Neuropeptide Y.

Chez les patients souffrant d'ESPT, les nombreuses modifications cérébrales sont associées à des activations ou à des désinhibitions du système noradrénergique. Le faible niveau de cortisol basal observé lors de l'ESPT que nous avons mentionné dans l'introduction est également présent chez les individus dépendants et susceptibles à la rechute (Lovallo, 2006). Il pourrait avoir comme conséquence de désinhiber l'activité du LC et donc d'augmenter la libération de noradrénaline. Parallèlement, le faible taux de neuropeptide Y et de GABA, mentionnés également dans l'introduction, atténue l'inhibition qu'ils exercent au niveau du LC (Rasmusson *et al*, 2000; Samuels and Szabadi, 2008; Vaiva *et al*, 2006). La désensibilisation des autorécepteurs alpha-2 localisés au niveau du LC, démontré aussi après des injections répétées de drogue (Doucet *et al*, 2013; Lanteri *et al*, 2013), affaiblit le frein de l'activité noradrénergique (Strawn and Geraciotti, 2008). Comme il l'a souvent été proposé, l'augmentation de l'activité de l'amygdale pourrait être à l'origine de l'activité réduite du cortex préfrontal (Dilgen *et al*. 2013), qui réduirait en retour l'inhibition qu'il exerce au niveau de l'amygdale (Quirk *et al*, 2003). On sait que l'amygdale active le locus coeruleus (Samuels and Szabadi, 2008). Ainsi, l'hyperréactivité de l'amygdale chez les patients ESPT pourrait renforcer la stimulation du locus coeruleus et donc de l'activité noradrénergique.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, le système sérotoninergique inhibe le système noradrénergique. Ainsi le découplage aurait comme conséquence de réduire, voire d'abolir l'inhibition du système noradrénergique par le système sérotoninergique et donc de renforcer l'activité noradrénergique. Contrairement au système noradrénergique, le système sérotoninergique diminue le ratio signal sur bruit (Waterhouse *et al*, 1986), ce système pourrait protéger contre un stimulus trop intense. On peut donc penser qu'une hyperréactivité sérotoninergique provoquée par un découplage après un ESPT pourrait diminuer la perception de stimuli non associés au traumatisme au profit de la perception de ceux liés au traumatisme.

L'illustration de la Figure 15 résume le rôle possible du système noradrénergique dans l'hypersensibilisation aux indices de rappel. Le LC semblerait avoir un rôle pivot dans la symptomatologie du trouble. Les structures inhibant le LC sont affaiblies et l'hyperréactivité du LC activerait fortement l'amygdale et inhiberait fortement le cortex préfrontal et l'hippocampe. On sait qu'une augmentation de noradrénaline favorise les reviviscences (Morgan *et al*, 1995; Southwick *et al*, 1993) et il a été proposé que l'augmentation de noradrénaline associée à une inhibition du cortex préfrontal soit responsable des reviviscences ainsi que de l'hyper-vigilance (Weiss, 2007). De la même manière, le système sérotoninergique inhibe le cortex préfrontal (Puig *et al*, 2005), et l'administration de mCPP, un agoniste sérotoninergique, augmente les réviviscences suggérant que le système sérotoninergique a un rôle similaire à celui de la noradrénaline (Krystal and Neumeister, 2009). De plus, le système sérotoninergique serait associé à certains symptômes de l'ESPT comme l'agressivité, l'irritabilité et l'impulsivité (Krystal and Neumeister, 2009)

Le système noradrénergique, impliqué dans l'attention des stimuli saillants, pourrait ainsi être la cause de l'hypersensibilité aux indices de rappel caractéristique de l'ESPT mais aussi de la dépendance aux drogues (Gisquet-Verrier, 2009). Ce système pourrait constituer le système central dans la survenue du trouble, son maintien, l'expression des symptômes spécifiques de l'ESPT et dans la rechute.

PERSPECTIVES

I- ESPT et sensibilisation neurochimique

Nous avons vu à plusieurs reprises que nombre des questions que nous nous posons actuellement devraient être résolues par l'étude de la libération de noradrénaline au sein du cortex préfrontal. Les techniques de microdialyse intracérébrale, largement utilisées dans le cas de la dépendance aux drogues ont montré des augmentations de libération de noradrénaline et de sérotonine au niveau du cortex préfrontal qui semblent précéder les augmentations de libération de dopamine au niveau du noyau accumbens (Tassin, 2008; Ventura *et al*, 2003). Jusqu'à présent, aucune étude de ce type n'a été réalisée sur des rats exposés à un modèle d'ESPT, afin de déterminer si un découplage comparable à celui qui prend place chez la souris après exposition répétée à des drogues d'abus peut être mis en place après exposition à un traumatisme. L'objectif sera de déterminer si des sujets traumatisés montrent une augmentation de la libération de noradrénaline et de sérotonine au sein du cortex préfrontal, en réponse à une stimulation pharmacologique de ces systèmes. Il faudra également étudier les libérations de dopamine au sein du noyau accumbens, dans les mêmes circonstances. D'après nos prédictions, l'exposition à un traumatisme devrait induire une augmentation de la libération de noradrénaline et de sérotonine, au niveau du cortex préfrontal, chez les HR et chez les LR, ainsi qu'une augmentation de la libération de dopamine chez les LR et une diminution chez les HR au niveau du noyau accumbens. D'autre part, il faudrait également mettre en évidence une sensibilisation neurochimique après la présentation d'indices associés au traumatisme ou à l'administration de drogue. Des résultats positifs renforceraient le lien entre découplage et hypersensibilité aux indices de rappel.

II- ESPT et désensibilisation des récepteurs

L'hypothèse que nous avons avancée pour expliquer la désensibilisation des HR est que les récepteurs alpha-1B soient désensibilisés. Les expressions du récepteur alpha-1B et de la protéine Gs au niveau du cortex préfrontal ou de l'aire tegmentale ventrale pourront être mesurées par Western-Blot afin de valider cette hypothèse.

Récemment, l'équipe de Tassin a montré que chez des animaux ayant reçu des injections répétées de psychostimulants, la réponse des autorécepteurs alpha-2A et 5-HT1A somatodendritique est désensibilisée grâce à une diminution de l'expression des protéines G-alpha-i, respectivement dans les noyaux du raphé dorsal et le locus coeruleus (Doucet *et al*, 2013; Lanteri *et al*, 2013). Ces désensibilisations permettent de rendre compte de

l'hyperactivité des systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques. Un mécanisme similaire pourrait se mettre en place après un stress traumatique. Une désensibilisation de l'activité des autorécepteurs pourrait être mise en évidence dans un premier temps indirectement. En effet, l'efficacité des récepteurs alpha-2 peut être indirectement mesurée par un test à la dexmédétomidine, un agoniste très sélectif de ce récepteur. La dexmédétomidine provoque un effet sédatif qui fait perdre à l'animal son réflexe de redressement. Le test consiste à allonger l'animal sur son dos et à mesurer le temps qu'il met à se redresser. Un redressement plus rapide reflèterait une moindre efficacité des autorécepteurs alpha-2. Pour estimer la diminution de l'efficacité des autorécepteurs 5-HT1A, un test à la befiradol, un agoniste hautement sélectif de ce récepteur, peut être effectué. Le test consiste à mesurer la variation de température rectale après une injection de befiradol connu pour induire une hypothermie. Des animaux dont l'autorécepteur 5-HT1A est moins efficace manifesteront une réponse affaiblie du befiradol et donc une plus faible diminution de la température rectale. Dans un deuxième temps, une mesure moléculaire démontrera directement la désensibilisation des autorécepteurs. Les expressions des autorécepteurs alpha-2A et 5-HT1A et de la protéine G-alpha-i au niveau du locus coeruleus et des noyaux du raphé dorsal, respectivement, pourront être mesurées par Western-Blot. Une diminution du taux de ces protéines consolidera le lien entre ESPT et addiction.

III- Réactivité aux indices de rappel

Des données récentes obtenues dans notre équipe montrent que l'exposition répétée à des indices peut exacerber les symptômes résultant du traumatisme : augmentation de l'anxiété et de la réponse de sursaut, suggérant que l'exposition à ces indices déclenche des rappels du traumatisme, pouvant être assimilés à des « reviviscences ». Ces résultats nécessitent d'être approfondis. On sait que chez l'homme, les symptômes de l'ESPT ne se mettent pas en place immédiatement et qu'ils sont détectables après des délais pouvant aller jusqu'à plusieurs mois. Chez l'animal, des symptômes sont détectés au-delà d'une semaine. Les causes de ce délai sont encore méconnues. Il conviendrait d'étudier la possibilité que les symptômes ne se déclenchent qu'après un certain nombre de reviviscences. Pour le tester, il faudrait déterminer si l'exposition répétée à des indices de rappel accélère et/ou amplifie l'apparition des symptômes associés au traumatisme. Ces expositions répétées aux indices pourraient renforcer l'hypersensibilité aux indices. La réactivité mesurée par le taux de freezing de l'animal ou l'évitement à un indice associé au traumatisme se trouverait potentialisé par ces

rappels, ce qui expliquerait l'aggravation des autres symptômes (anxiété et sursaut). Une augmentation de la sensibilisation comportementale pourrait se mettre en place après des expositions répétées, comme le ferait des injections répétées de drogues. De plus, si ces expositions renforcent la sensibilisation neurochimique cela indiquerait que le découplage peut encore être exagéré. Des données positives sur la sensibilisation comportementale et neurochimique confirmeraient le lien entre découplage et hypersensibilité aux indices.

IV- Tentatives thérapeutiques

Notre hypothèse considérant l'ESPT comme une pathologie de la réactivation mnésique due à un découplage des systèmes monoaminergiques, nous permet d'envisager des approches thérapeutiques nouvelles et originales qui exploreront différentes stratégies possibles. Une première voie à explorer serait de tenter de développer des traitements visant à re-coupler les systèmes monoaminergiques. Un traitement qui diminue la libération de noradrénaline et de sérotonine ou qui bloque les cibles de ces neurotransmetteurs, comme la prazosine couplé à un antagoniste de récepteur 5-HT_{2A}, permettrait d'affaiblir l'impact des indices de rappels et de prévenir les rechutes.

Un autre piste serait de suivre nos premières données indiquant que les symptômes obtenus après SPS sont considérablement réduits après une injection d'amphétamine (1mg/kg). Ces résultats bien que surprenants, font échos à quelques rares données obtenues chez l'homme ainsi qu'à une pratique ancienne : la narcose amphétaminée qui a été adoptée avec certains succès jusqu'à la fin des années 50. Comme nous l'avons vu, les thérapies sous MDMA, actuellement reprises chez l'homme, pourraient procéder du même principe. En nous appuyant sur les données de l'équipe démontrant la malléabilité des souvenirs réactivés (Gisquet-Verrier and Riccio, 2012), une approche thérapeutique nouvelle pourrait être entreprise tant chez l'animal que chez l'homme. Le but de ces thérapies serait de combiner état positif du sujet (par MDMA ou amphétamine) avec une réactivation du souvenir traumatique. Une tentative de ce type a déjà été réalisée avec succès sur un sujet humain souffrant d'une dépendance à la cocaïne, en collaboration avec le professeur CS Peretti (Chef du service psychiatrie de l'hôpital St Antoine ; Gisquet-Verrier et al, en prép.). La validité de ces différents traitements sera également étudiée au niveau comportemental et par microdialyse et permettra de déterminer si ces traitements re-couplent les systèmes monoaminergique ou s'ils compensent le découplage.

Conclusion

L'ensemble des données obtenues au cours de ma thèse soutient nos hypothèses de départ. Ces données montrent que le SPS, un modèle animal de l'ESPT, induit une sensibilisation comportementale à long-terme dépendant du système noradrénergique. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus après des injections répétées de drogues. De plus, les sensibilisations comportementales provoquées par le SPS et par l'injection répétée de drogues sont modulées par la réaction à la nouveauté, un trait de susceptibilité à la réactivité aux drogues et à la réponse au stress. Ces résultats renforcent notre hypothèse selon laquelle un même dysfonctionnement s'installe chez des sujets ESPT et dépendants. D'autre part, les indices associés au traumatisme ou à la prise de drogue sont pris en compte et induisent une augmentation de l'activité locomotrice suggérant que le processus sous-tendant la sensibilisation comportementale est stimulé par des indices associés à la prise de drogue. Ces données soutiennent notre hypothèse qu'un dysfonctionnement commun à l'ESPT et à l'addiction est responsable d'une hypersensibilité aux indices de rappel. Nous avons proposé que ce dysfonctionnement soit le découplage des systèmes monoaminergiques mis en évidence après des injections répétées de drogues. Nos données ne permettent pas de déterminer si un découplage a bien eu lieu après un ESPT mais elles vont tout de même dans ce sens. Les travaux effectués au cours de cette thèse ne sont qu'une première étape dans la validation de nos hypothèses et des expériences complémentaires permettront de les valider. La particularité de ce travail est de considérer l'ESPT et l'addiction comme des pathologies de la réactivation mnésique, et de ce point de vue, si nos hypothèses sont validées par les études ultérieures, inverser l'hypersensibilité des indices permettrait de développer des traitements dans le but de prévenir la rechute, une des difficultés majeures dans l'amélioration de ces deux troubles. De plus, les données obtenues avec un traitement à l'amphétamine sont prometteuses et proposent le développement de nouvelles approches thérapeutiques basées sur la malléabilité des souvenirs qui pourraient non seulement être efficaces dans le traitement de l'état de stress post-traumatique et de l'addiction mais aussi dans celui d'autres troubles psychiatriques sensibles à des stimuli de l'environnement ou caractérisés par des images intrusives, comme la dépression, la phobie sociale, la phobie spécifique, l'agoraphobie et le trouble obsessionnel compulsif.

REFERENCES

- Abercrombie E, Zigmond M (1995). Modification of central catecholaminergic systems by stress and injury and injury: Functional significance and clinical implications. *Psychopharmacol Fourth Gener Prog* 355–362.
- Abercrombie ED, Jacobs BL (1987). Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats. I. Acutely presented stressful and nonstressful stimuli. *J Neurosci* 7: 2837–43.
- Abrari K, Rashidy-Pour A, Semnanian S, Fathollahi Y (2008). Administration of corticosterone after memory reactivation disrupts subsequent retrieval of a contextual conditioned fear memory: dependence upon training intensity. *Neurobiol Learn Mem* 89: 178–84.
- Adamec R, Fougere D, Risbrough V (2010). CRF receptor blockade prevents initiation and consolidation of stress effects on affect in the predator stress model of PTSD. *Int J Neuropsychopharmacol* 13: 747–57.
- Adamec R, Holmes A, Blundell J (2008). Vulnerability to lasting anxiogenic effects of brief exposure to predator stimuli: sex, serotonin and other factors-relevance to PTSD. *Neurosci Biobehav Rev* 32: 1287–92.
- Adamec R, Muir C, Grimes M, Pearcey K (2007). Involvement of noradrenergic and corticoid receptors in the consolidation of the lasting anxiogenic effects of predator stress. *Behav Brain Res* 179: 192–207.
- Adams JU, Efferen TR, Duncan EJ, Rotrosen J (2001). Prepulse inhibition of the acoustic startle response in cocaine-withdrawn rats. *Pharmacol Biochem Behav* 68: 753–9.
- Agaibi CE, Wilson JP (2005). Trauma, PTSD, and resilience: a review of the literature. *Trauma Violence Abuse* 6: 195–216.
- Aghajanian GK (1978). Tolerance of locus coeruleus neurones to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. *Nature* 276: 186–8.
- Aguilera G (1994). Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. *Front Neuroendocrinol* 15: 321–50.
- Ahmad A, Larsson B, Sundelin-Wahlsten V (2007). EMDR treatment for children with PTSD: results of a randomized controlled trial. *Nord J Psychiatry* 61: 349–54.
- Ahmed SH, Cador M (2006). Dissociation of psychomotor sensitization from compulsive cocaine consumption. *Neuropsychopharmacology* 31: 563–71.
- Ahmed SH, Koob GF (2005). Transition to drug addiction: a negative reinforcement model based on an allostatic decrease in reward function. *Psychopharmacology (Berl)* 180: 473–90.
- Ahmed SH, Stinus L, Moal M Le, Cador M (1995). Social deprivation enhances the vulnerability of male Wistar rats to stressor- and amphetamine-induced behavioral sensitization. *Psychopharmacology (Berl)* 117: 116–24.
- Alberini CM (2011). The role of reconsolidation and the dynamic process of long-term memory formation and storage. *Front Behav Neurosci* 5: 12.
- Albucher RC, Liberzon I (2002). Psychopharmacological treatment in PTSD: a critical review. *J Psychiatr Res* 36: 355–67.
- Allen JP, Allen CF (1974). Role of the amygdaloid complexes in the stress-induced release of ACTH in the rat. *Neuroendocrinology* 15: 220–30.

- Alonso G, Szafarczyk A, BalmeFrézol M, Assenmacher I (1986). Immunocytochemical evidence for stimulatory control by the ventral noradrenergic bundle of parvocellular neurons of the paraventricular nucleus secreting corticotropin releasing hormone and vasopressin in rats. *Brain Res* 397: 297–307.
- Alreja M, Aghajanian GK (1991). Pacemaker activity of locus coeruleus neurons: whole-cell recordings in brain slices show dependence on cAMP and protein kinase A. *Brain Res* 556: 339–43.
- Alttoa A, Eller M, Herm L, Rinken A, Harro J (2007). Amphetamine-induced locomotion, behavioral sensitization to amphetamine, and striatal D2 receptor function in rats with high or low spontaneous exploratory activity: differences in the role of locus coeruleus. *Brain Res* 1131: 138–48.
- Amen DG (1985). Post-Vietnam stress disorder: a metaphor for current and past life events. *Am J Psychother* 39: 580–6.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 968 pages.
- Amstadter AB, Koenen KC, Ruggiero KJ, Acierno R, Galea S, Kilpatrick DG, *et al* (2009). Variant in RGS2 moderates posttraumatic stress symptoms following potentially traumatic event exposure. *J Anxiety Disord* 23: 369–73.
- Angrist B (1994). Amphetamine psychosis: clinical variations of the syndrome. *Amphetamine Its Analog Pharmacol Toxicol Abus* 387–411.
- Anisman H, Matheson K (2005). Stress, depression, and anhedonia: caveats concerning animal models. *Neurosci Biobehav Rev* 29: 525–46.
- Antelman SM, Eichler AJ, Black CA, Kocan D (1980). Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization. *Science* 207: 329–31.
- Anthony JC, Warner LA, Kessler RC (1994). Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol* 2: 244–268.
- Arce E, Simmons AN, Lovero KL, Stein MB, Paulus MP (2008). Escitalopram effects on insula and amygdala BOLD activation during emotional processing. *Psychopharmacology (Berl)* 196: 661–72.
- Artinian J, McGauran A-MT, Jaeger X De, Mouldous L, Frances B, Roulet P (2008). Protein degradation, as with protein synthesis, is required during not only long-term spatial memory consolidation but also reconsolidation. *Eur J Neurosci* 27: 3009–19.
- Aston-Jones G, Bloom FE (1981). Norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious environmental stimuli. *J Neurosci* 1: 887–900.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P, Alexinsky T (1994). Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *J Neurosci* 14: 4467–80.
- Auclair A, Blanc G, Glowinski J, Tassin J-P (2004a). Role of serotonin 2A receptors in the D-amphetamine-induced release of dopamine: comparison with previous data on alpha1b-adrenergic receptors. *J Neurochem* 91: 318–26.

- Auclair A, Drouin C, Cotecchia S, Glowinski J, Tassin J-P (2004b). 5-HT_{2A} and alpha_{1b}-adrenergic receptors entirely mediate dopamine release, locomotor response and behavioural sensitization to opiates and psychostimulants. *Eur J Neurosci* 20: 3073–84.
- Bachmann AW, Sedgley TL, Jackson R V, Gibson JN, Young RM, Torpy DJ (2005). Glucocorticoid receptor polymorphisms and post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 30: 297–306.
- Baker DG, Diamond BI, Gillette G, Hamner M, Katzelnick D, Keller T, *et al* (1995). A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center study of brofaromine in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 122: 386–9.
- Baker DG, West SA, Nicholson WE, Ekhtor NN, Kasckow JW, Hill KK, *et al* (1999). Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 156: 585–8.
- Baker LJ, Kesner RP, Michal RE (1981). Differential effects of a reminder cue on amnesia induced by stimulation of amygdala and hippocampus. *J Comp Physiol Psychol* 95: 312–21.
- Baker TB, Brandon TH, Chassin L (2004). Motivational influences on cigarette smoking. *Annu Rev Psychol* 55: 463–91.
- Baldwin D, Rudge S (1995). The role of serotonin in depression and anxiety. *Int Clin Psychopharmacol* 9 Suppl 4: 41–5.
- Baraban JM, Aghajanian GK (1980). Suppression of firing activity of 5-HT neurons in the dorsal raphe by alpha-adrenoceptor antagonists. *Neuropharmacology* 19: 355–63.
- Bardo MT, Bevins RA (2000). Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology (Berl)* 153: 31–43.
- Barr AM, Hofmann CE, Weinberg J, Phillips AG (2002). Exposure to repeated, intermittent d-amphetamine induces sensitization of HPA axis to a subsequent stressor. *Neuropsychopharmacology* 26: 286–94.
- Barr JL, Renner KJ, Forster GL (2010). Withdrawal from chronic amphetamine produces persistent anxiety-like behavior but temporally-limited reductions in monoamines and neurogenesis in the adult rat dentate gyrus. *Neuropharmacology* 59: 395–405.
- Beaulieu S, Paolo T Di, Barden N (1986). Control of ACTH secretion by the central nucleus of the amygdala: implication of the serotonergic system and its relevance to the glucocorticoid delayed negative feedback mechanism. *Neuroendocrinology* 44: 247–54.
- Beck B (2000). Neuropeptides and obesity. *Nutrition* 16: 916–23.
- Beck CH, Fibiger HC (1995). Conditioned fear-induced changes in behavior and in the expression of the immediate early gene c-fos: with and without diazepam pretreatment. *J Neurosci* 15: 709–20.
- Belin D, Balado E, Piazza PV, Deroche-Gamonet V (2009). Pattern of intake and drug craving predict the development of cocaine addiction-like behavior in rats. *Biol Psychiatry* 65: 863–8.
- Belin D, Berson N, Balado E, Piazza PV, Deroche-Gamonet V (2011). High-novelty-preference rats are predisposed to compulsive cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology* 36: 569–79.
- Belin D, Mar AC, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ (2008). High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science* 320: 1352–5.

- Bellis MD De, Keshavan MS, Spencer S, Hall J (2000). N-Acetylaspartate concentration in the anterior cingulate of maltreated children and adolescents with PTSD. *Am J Psychiatry* 157: 1175–7.
- Berger W, Mendlowicz M V, Marques-Portella C, Kinrys G, Fontenelle LF, Marmar CR, *et al* (2009). Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stress disorder: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 169–80.
- Berglind WJ, Case JM, Parker MP, Fuchs RA, See RE (2006). Dopamine D1 or D2 receptor antagonism within the basolateral amygdala differentially alters the acquisition of cocaine-cue associations necessary for cue-induced reinstatement of cocaine-seeking. *Neuroscience* 137: 699–706.
- Berridge CW, Waterhouse BD (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* 42: 33–84.
- Berthier ML, Kulisevsky J, Fernández Benitez JA, Gironell A (1998). Reactivation of posttraumatic stress disorder after minor head injury. *Depress Anxiety* 8: 43–7.
- Betts KS, Williams GM, Najman JM, Bor W, Alati R (2012). Pre-trauma verbal ability at five years of age and the risk of post-traumatic stress disorder in adult males and females. *J Psychiatr Res* 46: 933–9.
- Biggio G, Corda MG, Concas A, Demontis G, Rossetti Z, Gessa GL (1981). Rapid changes in GABA binding induced by stress in different areas of the rat brain. *Brain Res* 229: 363–9.
- Binder EB, Bradley RG, Liu W, Epstein MP, Deveau TC, Mercer KB, *et al* (2008). Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA* 299: 1291–305.
- Birmes P, Brunet A, Carreras D, Ducassé J-L, Charlet J-P, Lauque D, *et al* (2003). The predictive power of peritraumatic dissociation and acute stress symptoms for posttraumatic stress symptoms: a three-month prospective study. *Am J Psychiatry* 160: 1337–9.
- Blanc G, Trovero F, Vezina P, Hervé D, Godeheu AM, Glowinski J, *et al* (1994). Blockade of prefronto-cortical alpha 1-adrenergic receptors prevents locomotor hyperactivity induced by subcortical D-amphetamine injection. *Eur J Neurosci* 6: 293–8.
- Blanchard EB, Hickling EJ, Devineni T, Veazey CH, Galovski TE, Mundy E, *et al* (2003). A controlled evaluation of cognitive behavioural therapy for posttraumatic stress in motor vehicle accident survivors. *Behav Res Ther* 41: 79–96.
- Blanchard EB, Kolb LC, Prins A, Gates S, McCoy GC (1991). Changes in plasma norepinephrine to combat-related stimuli among Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 179: 371–3.
- Blier P (2001). Crosstalk between the norepinephrine and serotonin systems and its role in the antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci* 26 Suppl: S3–10.
- Bonanno G a (2004). Loss, trauma, and human resilience: have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *Am Psychol* 59: 20–8.
- Bonanno GA, Galea S, Bucciarelli A, Vlahov D (2007). What predicts psychological resilience after disaster? The role of demographics, resources, and life stress. *J Consult Clin Psychol* 75: 671–82.

- Boney-McCoy S, Finkelhor D (1996). Is youth victimization related to trauma symptoms and depression after controlling for prior symptoms and family relationships? A longitudinal, prospective study. *J Consult Clin Psychol* 64: 1406–16.
- Bonne O, Brandes D, Segman R, Pitman RK, Yehuda R, Shalev AY (2003a). Prospective evaluation of plasma cortisol in recent trauma survivors with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 119: 171–5.
- Bonne O, Gilboa A, Louzoun Y, Brandes D, Yona I, Lester H, *et al* (2003b). Resting regional cerebral perfusion in recent posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 54: 1077–86.
- Boscarino JA (1996). Posttraumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans: findings and clinical implications. *J Consult Clin Psychol* 64: 191–201.
- Botreau F, Massioui N El, Chéruef F, Gisquet-Verrier P (2004). Effects of medial prefrontal cortex and dorsal striatum lesions on retrieval processes in rats. *Neuroscience* 129: 539–53.
- Boujabit M, Bontempi B, Destrade C, Gisquet-Verrier P (2003). Exposure to a retrieval cue in rats induces changes in regional brain glucose metabolism in the amygdala and other related brain structures. *Neurobiol Learn Mem* 79: 57–71.
- Bowers G, Cullinan WE, Herman JP (1998). Region-specific regulation of glutamic acid decarboxylase (GAD) mRNA expression in central stress circuits. *J Neurosci* 18: 5938–47.
- Bradley R, Greene J, Russ E, Dutra L, Westen D (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry* 162: 214–27.
- Bramsen I, Dirkzwager AJ, Ploeg HM van der (2000). Predeployment personality traits and exposure to trauma as predictors of posttraumatic stress symptoms: a prospective study of former peacekeepers. *Am J Psychiatry* 157: 1115–9.
- Bremner JD, Davis M, Southwick SM, Krystal JH, Charney DS (1993a). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Rev psychiatry* 12: 183–204.
- Bremner JD, Innis RB, Southwick SM, Staib L, Zoghbi S, Charney DS (2000). Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 157: 1120–6.
- Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS (1995). Functional neuroanatomical correlates of the effects of stress on memory. *J Trauma Stress* 8: 527–53.
- Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS (1996). Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: II. Clinical studies. *Synapse* 23: 39–51.
- Bremner JD, Licinio J, Darnell A, Krystal JH, Owens MJ, Southwick SM, *et al* (1997a). Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 154: 624–9.
- Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, *et al* (1997b). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse--a preliminary report. *Biol Psychiatry* 41: 23–32.
- Bremner JD, Scott TM, Delaney RC, Southwick SM, Mason JW, Johnson DR, *et al* (1993b). Deficits in short-term memory in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 150: 1015–9.

- Bremner JD, Staib LH, Kaloupek D, Southwick SM, Soufer R, Charney DS (1999). Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 45: 806–16.
- Bremner JD, Vermetten E (2004). Neuroanatomical changes associated with pharmacotherapy in posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1032: 154–7.
- Bremner JD, Vermetten E, Schmahl C, Vaccarino V, Vythilingam M, Afzal N, *et al* (2005). Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychol Med* 35: 791–806.
- Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Adil J, Khan S, Nazeer A, *et al* (2003). Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse. *Psychoneuroendocrinology* 28: 733–50.
- Brennan PA, Schellinck HM, la Riva C de, Kendrick KM, Keverne EB (1998). Changes in neurotransmitter release in the main olfactory bulb following an olfactory conditioning procedure in mice. *Neuroscience* 87: 583–90.
- Breslau N (2002). Epidemiologic studies of trauma, posttraumatic stress disorder, and other psychiatric disorders. *Can J Psychiatry* 47: 923–9.
- Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson E (1991). Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 48: 216–22.
- Breslau N, Lucia VC, Alvarado GF (2006). Intelligence and other predisposing factors in exposure to trauma and posttraumatic stress disorder: a follow-up study at age 17 years. *Arch Gen Psychiatry* 63: 1238–45.
- Bronson FH, Desjardins C (1982). Endocrine responses to sexual arousal in male mice. *Endocrinology* 111: 1286–91.
- Bruijnzeel AW, Stam R, Wiegant VM (2001). Effect of a benzodiazepine receptor agonist and corticotropin-releasing hormone receptor antagonists on long-term foot-shock-induced increase in defensive withdrawal behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 158: 132–9.
- Brunet A, Orr SP, Tremblay J, Robertson K, Nader K, Pitman RK (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 42: 503–6.
- Brunner D, Hen R (1997). Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. *Ann N Y Acad Sci* 836: 81–105.
- Bryant RA, Guthrie RM (2007). Maladaptive self-appraisals before trauma exposure predict posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 75: 812–5.
- Bryant RA, Kemp AH, Felmingham KL, Liddell B, Olivieri G, Peduto A, *et al* (2008). Enhanced amygdala and medial prefrontal activation during nonconscious processing of fear in posttraumatic stress disorder: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 29: 517–23.
- Bryant RA, Sutherland K, Guthrie RM (2007). Impaired specific autobiographical memory as a risk factor for posttraumatic stress after trauma. *J Abnorm Psychol* 116: 837–41.
- Budziszewska B, Jaworska-Feil L, Lason W Repeated amphetamine administration down-regulates glucocorticoid, but not mineralocorticoid, receptors in the rat hippocampus. *Pol J Pharmacol* 47: 401–6.

- Bühler M, Vollstädt-Klein S, Klemen J, Smolka MN (2008). Does erotic stimulus presentation design affect brain activation patterns? Event-related vs. blocked fMRI designs. *Behav Brain Funct* 4: 30.
- Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, *et al* (1994). International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 46: 121–36.
- Cadoni C, Pisanu A, Solinas M, Acquas E, Chiara G Di (2001). Behavioural sensitization after repeated exposure to Delta 9-tetrahydrocannabinol and cross-sensitization with morphine. *Psychopharmacology (Berl)* 158: 259–66.
- Cador M, Bjjjou Y, Cailhol S, Stinus L (1999). D-amphetamine-induced behavioral sensitization: implication of a glutamatergic medial prefrontal cortex-ventral tegmental area innervation. *Neuroscience* 94: 705–21.
- Cador M, Dulluc J, Mormède P (1993). Modulation of the locomotor response to amphetamine by corticosterone. *Neuroscience* 56: 981–8.
- Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 371: 702–4.
- Cain ME, Saucier DA, Bardo MT (2005). Novelty seeking and drug use: contribution of an animal model. *Exp Clin Psychopharmacol* 13: 367–75.
- Calvo N, Cecchi M, Kabbaj M, Watson SJ, Akil H (2011). Differential effects of social defeat in rats with high and low locomotor response to novelty. *Neuroscience* 183: 81–9.
- Cannon W (1915). *Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage: An account of recent researches into the function of emotional excitement*.
- Cannon W (1929). Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev* 9: 399–431.
- Cannon W (1935). Stresses and strains of homeostasis. *Am J Med Sci* 189: 13–14.
- Capriles N, Rodaros D, Sorge RE, Stewart J (2003). A role for the prefrontal cortex in stress- and cocaine-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 168: 66–74.
- Carrion VG, Weems CF, Ray RD, Glaser B, Hessel D, Reiss AL (2002). Diurnal salivary cortisol in pediatric posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 51: 575–82.
- Casady RL, Taylor AN (1976). Effect of electrical stimulation of the hippocampus upon corticosteroid levels in the freely-behaving, non-stressed rat. *Neuroendocrinology* 20: 68–78.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, *et al* (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301: 386–9.
- Cecchi M, Khoshbouei H, Javors M, Morilak DA (2002). Modulatory effects of norepinephrine in the lateral bed nucleus of the stria terminalis on behavioral and neuroendocrine responses to acute stress. *Neuroscience* 112: 13–21.
- Chakroun N, Doron J, Swendsen J (2004). Substance use, affective problems and personality traits: test of two association models. *Encephale* 30: 564–9.
- Chalmers D V, Hohf JC, Levine S (1974). The effects of prior aversive stimulation on the behavioral and physiological responses to intense acoustic stimuli in the rat. *Physiol Behav* 12: 711–7.

- Chambers RA, Bremner JD, Moghaddam B, Southwick SM, Charney DS, Krystal JH (1999). Glutamate and post-traumatic stress disorder: toward a psychobiology of dissociation. *Semin Clin Neuropsychiatry* 4: 274–81.
- Chang MS, Sved AF, Zigmond MJ, Austin MC (2000). Increased transcription of the tyrosine hydroxylase gene in individual locus coeruleus neurons following footshock stress. *Neuroscience* 101: 131–9.
- Chantarujikapong SI, Scherrer JF, Xian H, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, *et al* (2001). A twin study of generalized anxiety disorder symptoms, panic disorder symptoms and post-traumatic stress disorder in men. *Psychiatry Res* 103: 133–45.
- Chaouloff F (2000). Serotonin, stress and corticoids. *J Psychopharmacol* 14: 139–51.
- Chemtob CM, Bauer GB, Neller G, Hamada R, Glisson C, Stevens V (1990). Post-traumatic stress disorder among Special Forces Vietnam veterans. *Mil Med* 155: 16–20.
- Chiara G Di, Imperato A (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85: 5274–8.
- Choi DC, Maguschak KA, Ye K, Jang S-W, Myers KM, Ressler KJ (2010). Prelimbic cortical BDNF is required for memory of learned fear but not extinction or innate fear. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 2675–80.
- Christenson RM, Walker JI, Ross DR, Maltbie AA (1981). Reactivation of traumatic conflicts. *Am J Psychiatry* 138: 984–5.
- Chrousos GP (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 5: 374–81.
- Chu NS, Bloom FE (1974). Activity patterns of catecholamine-containing pontine neurons in the dorso-lateral tegmentum of unrestrained cats. *J Neurobiol* 5: 527–44.
- Chu S, Downes JJ (2002). Proust nose best: odors are better cues of autobiographical memory. *Mem Cognit* 30: 511–8.
- Clancy CP, Graybeal A, Tompson WP, Badgett KS, Feldman ME, Calhoun PS, *et al* (2006). Lifetime trauma exposure in veterans with military-related posttraumatic stress disorder: association with current symptomatology. *J Clin Psychiatry* 67: 1346–53.
- Clement HW, Gemsa D, Wesemann W (1992). Serotonin-norepinephrine interactions: a voltammetric study on the effect of serotonin receptor stimulation followed in the N. raphe dorsalis and the Locus coeruleus of the rat. *J Neural Transm Gen Sect* 88: 11–23.
- Cloitre M, Morin NA, Linares O (2005). Children's resilience in the face of trauma. *NY, New York Univ Child Study Cent* .
- Cohen H, Kozlovsky N, Alona C, Matar MA, Joseph Z (2012). Animal model for PTSD: from clinical concept to translational research. *Neuropharmacology* 62: 715–24.
- Cohen H, Zohar J (2004). An animal model of posttraumatic stress disorder: the use of cut-off behavioral criteria. *Ann N Y Acad Sci* 1032: 167–78.
- Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrami B, Tast D, *et al* (1991). The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 266: 1793–800.
- Comings DE, Muhleman D, Gysin R (1996). Dopamine D2 receptor (DRD2) gene and susceptibility to posttraumatic stress disorder: a study and replication. *Biol Psychiatry* 40: 368–72.

- Connor KM, Davidson JRT (2003). Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depress Anxiety* 18: 76–82.
- Constans JI, Vasterling JJ, Deitch E, Han X, Tharp ALT, Davis TD, *et al* (2012). Pre-Katrina mental illness, postdisaster negative cognitions, and PTSD symptoms in male veterans following Hurricane Katrina. *Psychol Trauma Theory, Res Pract Policy* 4: 568–577.
- Conti LH, Printz MP (2003). Rat strain-dependent effects of repeated stress on the acoustic startle response. *Behav Brain Res* 144: 11–8.
- Cooper ML, Russell M, Skinner JB, Frone MR, Mudar P (1992). Stress and alcohol use: moderating effects of gender, coping, and alcohol expectancies. *J Abnorm Psychol* 101: 139–52.
- Copeland WE, Keeler G, Angold A, Costello EJ (2007). Traumatic events and posttraumatic stress in childhood. *Arch Gen Psychiatry* 64: 577–84.
- Corbo V, Clément M-H, Armony JL, Pruessner JC, Brunet A (2005). Size versus shape differences: contrasting voxel-based and volumetric analyses of the anterior cingulate cortex in individuals with acute posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 58: 119–24.
- Cottingham C, Wang Q (2012). $\alpha 2$ adrenergic receptor dysregulation in depressive disorders: implications for the neurobiology of depression and antidepressant therapy. *Neurosci Biobehav Rev* 36: 2214–25.
- Crocq L (1999). *Traumatismes psychiques de guerre (Les)*. 423.
- Cruz FC, Marin MT, Leão RM, Planeta CS (2012). Stress-induced cross-sensitization to amphetamine is related to changes in the dopaminergic system. *J Neural Transm* 119: 415–24.
- Cullinan WE, Herman JP, Battaglia DF, Akil H, Watson SJ (1995). Pattern and time course of immediate early gene expression in rat brain following acute stress. *Neuroscience* 64: 477–505.
- Cullinan WE, Ziegler DR, Herman JP (2008). Functional role of local GABAergic influences on the HPA axis. *Brain Struct Funct* 213: 63–72.
- Cunningham CL, Noble D (1992). Conditioned activation induced by ethanol: role in sensitization and conditioned place preference. *Pharmacol Biochem Behav* 43: 307–13.
- Daly OE (2000). The use of stimulants in the treatment of post traumatic stress disorder: case report. *Hum Psychopharmacol* 15: 295–300.
- Darracq L, Blanc G, Glowinski J, Tassin JP (1998). Importance of the noradrenaline-dopamine coupling in the locomotor activating effects of D-amphetamine. *J Neurosci* 18: 2729–39.
- Datson NA, Morsink MC, Meijer OC, Kloet ER de (2008). Central corticosteroid actions: Search for gene targets. *Eur J Pharmacol* 583: 272–89.
- Davidson J, Kudler H, Smith R, Mahorney SL, Lipper S, Hammett E, *et al* (1990). Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 47: 259–66.
- Davidson J, Pearlstein T, Londeborg P, Brady KT, Rothbaum B, Bell J, *et al* (2001). Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 158: 1974–81.

- Davidson J, Smith R, Kudler H (1989). Familial psychiatric illness in chronic posttraumatic stress disorder. *Compr Psychiatry* 30: 339–45.
- Davidson JR, Hughes D, Blazer DG, George LK (1991). Post-traumatic stress disorder in the community: an epidemiological study. *Psychol Med* 21: 713–21.
- Davidson PR, Parker KC (2001). Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 69: 305–16.
- Davis M (1992). The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 15: 353–75.
- Day HE, Campeau S, Watson SJ, Akil H (1997). Distribution of alpha 1a-, alpha 1b- and alpha 1d-adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* 13: 115–39.
- Dayas C V, Buller KM, Crane JW, Xu Y, Day TA (2001). Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *Eur J Neurosci* 14: 1143–52.
- Dayas C V, Day TA (2002). Opposing roles for medial and central amygdala in the initiation of noradrenergic cell responses to a psychological stressor. *Eur J Neurosci* 15: 1712–8.
- Debiec J, Ledoux JE (2004). Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience* 129: 267–72.
- Delay J (1949). Sur les explorations pharmacodynamiques en psychiatrie: narco-analyse et choc amphotaminique. *Proc R Soc Med* 42: 491–496.
- Dellu F, Mayo W, Vallée M, Maccari S, Piazza P V, Moal M Le, et al (1996). Behavioral reactivity to novelty during youth as a predictive factor of stress-induced corticosterone secretion in the elderly--a life-span study in rats. *Psychoneuroendocrinology* 21: 441–53.
- Deroche V, Piazza P V, Maccari S, Moal M Le, Simon H (1992). Repeated corticosterone administration sensitizes the locomotor response to amphetamine. *Brain Res* 584: 309–13.
- Deroche V, Piazza P V, Moal M Le, Simon H (1994). Social isolation-induced enhancement of the psychomotor effects of morphine depends on corticosterone secretion. *Brain Res* 640: 136–9.
- Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza PV (2004). Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science* 305: 1014–7.
- Deroche-Gamonet V, Sillaber I, Aouizerate B, Izawa R, Jaber M, Ghozland S, et al (2003). The glucocorticoid receptor as a potential target to reduce cocaine abuse. *J Neurosci* 23: 4785–90.
- Deutch AY, Young CD (1995). A model of the stress-induced activation of prefrontal cortical dopamine systems: Coping and the development of post-traumatic stress disorder. *Neurobiol Clin consequences Stress From Norm Adapt to post-traumatic Stress Disord* 163–175.
- Deweert B, Sara SJ (1985). Alleviation of forgetting by pretest contextual cueing in rats. *Ann NY Acad Sci* 444: 507–509.
- Díaz-Otañez CS, Capriles NR, Cancela LM (1997). D1 and D2 dopamine and opiate receptors are involved in the restraint stress-induced sensitization to the psychostimulant effects of amphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* 58: 9–14.

- Dietz DM, Dietz KC, Moore S, Ouimet CC, Kabbaj M (2008). Repeated social defeat stress-induced sensitization to the locomotor activating effects of d-amphetamine: role of individual differences. *Psychopharmacology (Berl)* 198: 51–62.
- Dilgen J, Tejada HA, O'Donnell P (2013). Amygdala inputs drive feedforward inhibition in the medial prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 110: 221–9.
- Diorio D, Viau V, Meaney MJ (1993). The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *J Neurosci* 13: 3839–47.
- Doblin R (2002). A clinical plan for MDMA (Ecstasy) in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD): partnering with the FDA. *J Psychoactive Drugs* 34: 185–94.
- Doucet EL, Bobadilla A-C, Houades V, Lanteri C, Godeheu G, Lanfumey L, *et al* (2013). Sustained impairment of α 2A-adrenergic autoreceptor signaling mediates neurochemical and behavioral sensitization to amphetamine. *Biol Psychiatry* 74: 90–8.
- Drouin C, Blanc G, Trovero F, Glowinski J, Tassin JP (2001). Cortical alpha 1-adrenergic regulation of acute and sensitized morphine locomotor effects. *Neuroreport* 12: 3483–6.
- Drouin C, Blanc G, Villégier A-S, Glowinski J, Tassin J-P (2002a). Critical role of alpha1-adrenergic receptors in acute and sensitized locomotor effects of D-amphetamine, cocaine, and GBR 12783: influence of preexposure conditions and pharmacological characteristics. *Synapse* 43: 51–61.
- Drouin C, Darracq L, Trovero F, Blanc G, Glowinski J, Cotecchia S, *et al* (2002b). Alpha1b-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates. *J Neurosci* 22: 2873–84.
- Duclot F, Hollis F, Darcy MJ, Kabbaj M (2011). Individual differences in novelty-seeking behavior in rats as a model for psychosocial stress-related mood disorders. *Physiol Behav* 104: 296–305.
- Dugovic C (2001). Role of serotonin in sleep mechanisms. *Rev Neurol (Paris)* 157: S16–9.
- Duman RS, Nakagawa S, Malberg J (2001). Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 25: 836–44.
- Dumont Y, Martel JC, Fournier A, St-Pierre S, Quirion R (1992). Neuropeptide Y and neuropeptide Y receptor subtypes in brain and peripheral tissues. *Prog Neurobiol* 38: 125–67.
- Dunn JD, Orr SE (1984). Differential plasma corticosterone responses to hippocampal stimulation. *Exp Brain Res* 54: 1–6.
- Dunn JD, Whitener J (1986). Plasma corticosterone responses to electrical stimulation of the amygdaloid complex: cytoarchitectural specificity. *Neuroendocrinology* 42: 211–7.
- Duval F, Crocq M-A, Guillon M-S, Mokrani M-C, Monreal J, Bailey P, *et al* (2004). Increased adrenocorticotropin suppression following dexamethasone administration in sexually abused adolescents with posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 29: 1281–9.
- Eagle AL, Fitzpatrick CJ, Perrine SA (2013). Single prolonged stress impairs social and object novelty recognition in rats. *Behav Brain Res* 256: 591–7.
- Eagle AL, Perrine SA (2013). Methamphetamine-induced behavioral sensitization in a rodent model of posttraumatic stress disorder. *Drug Alcohol Depend* 131: 36–43.

- Efferen TR, Duncan EJ, Szilagy S, Chakravorty S, Adams JU, Gonzenbach S, *et al* (2000). Diminished acoustic startle in chronic cocaine users. *Neuropsychopharmacology* 22: 89–96.
- Ehlers A, Clark DM, Hackmann A, McManus F, Fennell M, Herbert C, *et al* (2003). A randomized controlled trial of cognitive therapy, a self-help booklet, and repeated assessments as early interventions for posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1024–32.
- Elharrar E, Warhaftig G, Issler O, Sztainberg Y, Dikshtein Y, Zahut R, *et al* (2013). Overexpression of corticotropin-releasing factor receptor type 2 in the bed nucleus of stria terminalis improves posttraumatic stress disorder-like symptoms in a model of incubation of fear. *Biol Psychiatry* 74: 827–36.
- Elman I, Lowen S, Frederick BB, Chi W, Becerra L, Pitman RK (2009). Functional neuroimaging of reward circuitry responsivity to monetary gains and losses in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 66: 1083–90.
- Elman I, Lukas SE, Karlsgodt KH, Gasic GP, Breiter HC (2003). Acute cortisol administration triggers craving in individuals with cocaine dependence. *Psychopharmacol Bull* 37: 84–9.
- Elzinga BM, Bremner JD (2002). Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *J Affect Disord* 70: 1–17.
- Elzinga BM, Schmahl CG, Vermetten E, Dyck R van, Bremner JD (2003). Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. *Neuropsychopharmacology* 28: 1656–65.
- Ennis M, Aston-Jones G (1989). GABA-mediated inhibition of locus coeruleus from the dorsomedial rostral medulla. *J Neurosci* 9: 2973–81.
- Erb S, Hitchcott PK, Rajabi H, Mueller D, Shaham Y, Stewart J (2000). Alpha-2 adrenergic receptor agonists block stress-induced reinstatement of cocaine seeking. *Neuropsychopharmacology* 23: 138–50.
- Erb S, Shaham Y, Stewart J (1998). The role of corticotropin-releasing factor and corticosterone in stress- and cocaine-induced relapse to cocaine seeking in rats. *J Neurosci* 18: 5529–36.
- Etten ML Van, Taylor S (1998). Comparative efficacy of treatments for post-traumatic stress disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Psychother* 5: 126–144.
- Falconer E, Bryant R, Felmingham KL, Kemp AH, Gordon E, Peduto A, *et al* (2008). The neural networks of inhibitory control in posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci* 33: 413–22.
- Famularo R, Kinscherff R, Fenton T (1988). Propranolol treatment for childhood posttraumatic stress disorder, acute type. A pilot study. *Am J Dis Child* 142: 1244–7.
- Fauerbach JA, Lawrence JW, Schmidt CW, Munster AM, Costa PT (2000). Personality predictors of injury-related posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 188: 510–7.
- Feenstra MG (2000). Dopamine and noradrenaline release in the prefrontal cortex in relation to unconditioned and conditioned stress and reward. *Prog Brain Res* 126: 133–63.
- Feenstra MG, Teske G, Botterblom MH, Bruin JP De (1999). Dopamine and noradrenaline release in the prefrontal cortex of rats during classical aversive and appetitive

- conditioning to a contextual stimulus: interference by novelty effects. *Neurosci Lett* 272: 179–82.
- Feldman S, Conforti N, Itzik A, Weidenfeld J (1994). Differential effect of amygdaloid lesions on CRF-41, ACTH and corticosterone responses following neural stimuli. *Brain Res* 658: 21–6.
- Feldman S, Conforti N, Melamed E (1986). Norepinephrine depletion in the paraventricular nucleus inhibits the adrenocortical responses to neural stimuli. *Neurosci Lett* 64: 191–5.
- Feldman S, Conforti N, Melamed E (1988). Hypothalamic norepinephrine mediates limbic effects on adrenocortical secretion. *Brain Res Bull* 21: 587–90.
- Feldman S, Weidenfeld J (2001). Electrical stimulation of the dorsal hippocampus caused a long lasting inhibition of ACTH and adrenocortical responses to photic stimuli in freely moving rats. *Brain Res* 911: 22–6.
- Fennema-Notestine C, Stein MB, Kennedy CM, Archibald SL, Jernigan TL (2002). Brain morphometry in female victims of intimate partner violence with and without posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 52: 1089–101.
- Ferrario CR, Gorny G, Crombag HS, Li Y, Kolb B, Robinson TE (2005). Neural and behavioral plasticity associated with the transition from controlled to escalated cocaine use. *Biol Psychiatry* 58: 751–9.
- Figueiredo HF, Bodie BL, Tauchi M, Dolgas CM, Herman JP (2003). Stress integration after acute and chronic predator stress: differential activation of central stress circuitry and sensitization of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology* 144: 5249–58.
- File SE, Mabbutt PS, Hitchcott PK (1990). Characterisation of the phenomenon of “one-trial tolerance” to the anxiolytic effect of chlordiazepoxide in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology (Berl)* 102: 98–101.
- Finlay JM, Zigmond MJ (1997). The effects of stress on central dopaminergic neurons: possible clinical implications. *Neurochem Res* 22: 1387–94.
- Finn B, Roediger HL (2011). Enhancing retention through reconsolidation: negative emotional arousal following retrieval enhances later recall. *Psychol Sci* 22: 781–6.
- Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR (2007). New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 47: 681–98.
- Foa EB, Hembree EA, Cahill SP, Rauch SAM, Riggs DS, Feeny NC, *et al* (2005). Randomized trial of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder with and without cognitive restructuring: outcome at academic and community clinics. *J Consult Clin Psychol* 73: 953–64.
- Folkman S, Moskowitz JT (2000). Positive affect and the other side of coping. *Am Psychol* 55: 647–54.
- Foote SL, Berridge CW, Adams LM, Pineda JA (1991). Electrophysiological evidence for the involvement of the locus coeruleus in alerting, orienting, and attending. *Prog Brain Res* 88: 521–32.
- Forbes D, Phelps A, McHugh T (2001). Treatment of combat-related nightmares using imagery rehearsal: a pilot study. *J Trauma Stress* 14: 433–42.
- Foy DW, Carroll EM, Donahoe CP (1987). Etiological factors in the development of PTSD in clinical samples of Vietnam combat veterans. *J Clin Psychol* 43: 17–27.

- Franklin TR, Druhan JP (2000). Expression of Fos-related antigens in the nucleus accumbens and associated regions following exposure to a cocaine-paired environment. *Eur J Neurosci* 12: 2097–106.
- Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 30: 1010–6.
- Fu Q, Koenen KC, Miller MW, Heath AC, Bucholz KK, Lyons MJ, *et al* (2007). Differential etiology of posttraumatic stress disorder with conduct disorder and major depression in male veterans. *Biol Psychiatry* 62: 1088–94.
- Fuchs RA, Tran-Nguyen LT, Specio SE, Groff RS, Neisewander JL (1998). Predictive validity of the extinction/reinstatement model of drug craving. *Psychopharmacology (Berl)* 135: 151–60.
- Fudala PJ, Iwamoto ET (1990). Conditioned aversion after delay place conditioning with amphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* 35: 89–92.
- Fuster J (Elsevier: 2008). *The Prefrontal Cortex*. 424.
- Fuxe K, Hoekfelt T, Ungerstedt U (1970). Morphological and functional aspects of central monoamine neurons. *Int Rev Neurobiol* 13: 93 – 126.
- Fuxe K, Wikström AC, Okret S, Agnati LF, Härfstrand A, Yu ZY, *et al* (1985). Mapping of glucocorticoid receptor immunoreactive neurons in the rat tel- and diencephalon using a monoclonal antibody against rat liver glucocorticoid receptor. *Endocrinology* 117: 1803–12.
- Gál K, Gyertyán I (2006). Dopamine D3 as well as D2 receptor ligands attenuate the cue-induced cocaine-seeking in a relapse model in rats. *Drug Alcohol Depend* 81: 63–70.
- Galici R, Pechnick RN, Poland RE, France CP (2000). Comparison of noncontingent versus contingent cocaine administration on plasma corticosterone levels in rats. *Eur J Pharmacol* 387: 59–62.
- Galinowski a, Lôo H (2003). Biologie du stress. *Ann Médico-psychologiques, Rev Psychiatr* 161: 797–803.
- Gamma A, Buck A, Berthold T, Liechti ME, Vollenweider FX, Hell D (2000). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [H(2)(15)O]-PET in healthy humans. *Neuropsychopharmacology* 23: 388–95.
- Ganon-Elazar E, Akirav I (2012). Cannabinoids prevent the development of behavioral and endocrine alterations in a rat model of intense stress. *Neuropsychopharmacology* 37: 456–66.
- Garcia-Keller C, Martinez SA, Esparza MA, Bollati F, Kalivas PW, Cancela LM (2013). Cross-sensitization between cocaine and acute restraint stress is associated with sensitized dopamine but not glutamate release in the nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 37: 982–95.
- Garnezy N, Masten AS (1991). The protective role of competence indicators in children at risk. *Life-span Dev Psychol Perspect Stress coping* 151–174.
- Garratt JC, Crespi F, Mason R, Marsden CA (1991). Effects of idazoxan on dorsal raphe 5-hydroxytryptamine neuronal function. *Eur J Pharmacol* 193: 87–93.

- Gelernter J, Southwick S, Goodson S, Morgan A, Nagy L, Charney DS (1999). No association between D2 dopamine receptor (DRD2) “A” system alleles, or DRD2 haplotypes, and posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 45: 620–5.
- George SA, Knox D, Curtis AL, Aldridge JW, Valentino RJ, Liberzon I (2013). Altered locus coeruleus-norepinephrine function following single prolonged stress. *Eur J Neurosci* 37: 901–9.
- Geraciotti TD, Baker DG, Ekhaton NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, *et al* (2001). CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 158: 1227–30.
- Geraciotti TD, Loosen PT, Ebert MH, Ekhaton NN, Burns D, Nicholson WE, *et al* (1994). Concentrations of corticotropin-releasing hormone, norepinephrine, MHPG, 5-hydroxyindoleacetic acid, and tryptophan in the cerebrospinal fluid of alcoholic patients: serial sampling studies. *Neuroendocrinology* 60: 635–42.
- Geuze E, Berckel BNM van, Lammertsma AA, Boellaard R, Kloet CS de, Vermetten E, *et al* (2008). Reduced GABAA benzodiazepine receptor binding in veterans with post-traumatic stress disorder. *Mol Psychiatry* 13: 74–83, 3.
- Gil S (2005). Coping style in predicting posttraumatic stress disorder among Israeli students. *Anxiety, Stress Coping* 18: 351–359.
- Gil S, Caspi Y (2006). Personality traits, coping style, and perceived threat as predictors of posttraumatic stress disorder after exposure to a terrorist attack: a prospective study. *Psychosom Med* 68: 904–9.
- Gil T, Calev A, Greenberg D, Kugelmass S, Lerer B (1990). Cognitive functioning in post-traumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 3: 29–45.
- Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, *et al* (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 5: 1242–7.
- Gillespie CF, Phifer J, Bradley B, Ressler KJ (2009). Risk and resilience: genetic and environmental influences on development of the stress response. *Depress Anxiety* 26: 984–92.
- Gillespie K, Duffy M, Hackmann A, Clark DM (2002). Community based cognitive therapy in the treatment of posttraumatic stress disorder following the Omagh bomb. *Behav Res Ther* 40: 345–57.
- Gisquet-Verrier P (2009). Hypersensitivity to cue-elicited memory reactivation as a possible source for psychiatric pathologies such as relapse to drug addiction and post traumatic. *Endophenotypes Psychiatr Neurodegener Disord Rodent Model* 41–82.
- Gisquet-Verrier P, Botreau F, Venero C, Sandi C (2004). Exposure to retrieval cues improves retention performance and induces changes in ACTH and corticosterone release. *Psychoneuroendocrinology* 29: 529–56.
- Gisquet-Verrier P, Dekeyne A, Alexinsky T (1989). Differential effects of several retrieval cues over time: Evidence for time-dependent reorganization of memory. *Anim Learn Behav* 17: 394–408.
- Gisquet-Verrier P, Riccio DC (2012). Memory reactivation effects independent of reconsolidation. *Learn Mem* 19: 401–9.

- Gisquet-Verrier P, Schenk F (1994). Selective hippocampal lesions in rats do not affect retrieval processes promoted by prior cuing with the conditioned stimulus or the context. *Psychobiology* 22: 289–303.
- Gisquet-Verrier P, Winocur G, Delatour B (2000). Functional dissociation between dorsal and ventral regions of the medial prefrontal cortex in rats. *Psychobiology* 28: 248–260.
- Glover DA, Poland RE (2002). Urinary cortisol and catecholamines in mothers of child cancer survivors with and without PTSD. *Psychoneuroendocrinology* 27: 805–19.
- Glynn SM, Eth S, Randolph ET, Foy DW, Urbaitis M, Boxer L, *et al* (1999). A test of behavioral family therapy to augment exposure for combat-related posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 67: 243–51.
- Goenjian AK, Yehuda R, Pynoos RS, Steinberg AM, Tashjian M, Yang RK, *et al* (1996). Basal cortisol, dexamethasone suppression of cortisol, and MHPG in adolescents after the 1988 earthquake in Armenia. *Am J Psychiatry* 153: 929–34.
- Gold MS, Pottash AL, Sweeney DR, Davies RK, Kleber HD (1980). Clonidine decreases opiate withdrawal-related anxiety: possible opiate noradrenergic interaction in anxiety and panic. *Subst Alcohol Actions Misuse* 1: 239–46.
- Gold PE, Buskirk R van (1978). Effects of alpha- and beta-adrenergic receptor antagonists on post-trial epinephrine modulation of memory: relationship to post-training brain norepinephrine concentrations. *Behav Biol* 24: 168–84.
- Goldstein DS, Zimlichman R, Kelly GD, Stull R, Bacher JD, Keiser HR (1987). Effect of ganglion blockade on cerebrospinal fluid norepinephrine. *J Neurochem* 49: 1484–90.
- Goldstein LE, Rasmusson AM, Bunney BS, Roth RH (1996). Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. *J Neurosci* 16: 4787–98.
- Goldstein RZ, Volkow ND (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 12: 652–69.
- Gonzales M, Garrett C, Chapman CD, Dess NK (2008). Stress-induced attenuation of acoustic startle in low-saccharin-consuming rats. *Biol Psychol* 79: 193–9.
- Gordon MK, Rosen JB (1999). Lasting effect of repeated cocaine administration on acoustic and fear-potentiated startle in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 144: 1–7.
- Goswami S, Cascardi M, Rodríguez-Sierra OE, Duvarci S, Paré D (2010). Impact of predatory threat on fear extinction in Lewis rats. *Learn Mem* 17: 494–501.
- Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, *et al* (1996). Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 12040–5.
- Grant SJ, Redmond DE (1984). Neuronal activity of the locus ceruleus in awake Macaca arctoides. *Exp Neurol* 84: 701–8.
- Gray TS (1993). Amygdaloid CRF pathways. Role in autonomic, neuroendocrine, and behavioral responses to stress. *Ann N Y Acad Sci* 697: 53–60.
- Greer G, Tolbert R (1986). Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoactive Drugs* 18: 319–27.
- Guardia J, Catafau AM, Batlle F, Martín JC, Segura L, Gonzalvo B, *et al* (2000). Striatal dopaminergic D(2) receptor density measured by [(123)I]iodobenzamide SPECT in the

- prediction of treatment outcome of alcohol-dependent patients. *Am J Psychiatry* 157: 127–9.
- Gujar N, McDonald SA, Nishida M, Walker MP (2011). A role for REM sleep in recalibrating the sensitivity of the human brain to specific emotions. *Cereb Cortex* 21: 115–23.
- Gurvits T V, Shenton ME, Hokama H, Ohta H, Lasko NB, Gilbertson MW, *et al* (1996). Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 40: 1091–9.
- Guthrie RM, Bryant RA (2005). Auditory startle response in firefighters before and after trauma exposure. *Am J Psychiatry* 162: 283–90.
- Haddjeri N, Montigny C de, Blier P (1997). Modulation of the firing activity of noradrenergic neurones in the rat locus coeruleus by the 5-hydroxytryptamine system. *Br J Pharmacol* 120: 865–75.
- Hageman I, Andersen HS, Jørgensen MB (2001). Post-traumatic stress disorder: a review of psychobiology and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 104: 411–22.
- Hamamura T, Akiyama K, Akimoto K, Kashihara K, Okumura K, Ujike H, *et al* (1991). Co-administration of either a selective D1 or D2 dopamine antagonist with methamphetamine prevents methamphetamine-induced behavioral sensitization and neurochemical change, studied by in vivo intracerebral dialysis. *Brain Res* 546: 40–6.
- Hand TH, Stinus L, Moal M Le (1989). Differential mechanisms in the acquisition and expression of heroin-induced place preference. *Psychopharmacology (Berl)* 98: 61–7.
- Hansson AC, Cippitelli A, Sommer WH, Fedeli A, Björk K, Soverchia L, *et al* (2006). Variation at the rat *Crhr1* locus and sensitivity to relapse into alcohol seeking induced by environmental stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 15236–41.
- Harada K, Yamaji T, Matsuoka N (2008). Activation of the serotonin 5-HT_{2C} receptor is involved in the enhanced anxiety in rats after single-prolonged stress. *Pharmacol Biochem Behav* 89: 11–6.
- Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, *et al* (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 297: 400–3.
- Harmon RJ, Riggs PD (1996). Clonidine for posttraumatic stress disorder in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 1247–9.
- Harris GC, Aston-Jones G (1993). Beta-adrenergic antagonists attenuate withdrawal anxiety in cocaine- and morphine-dependent rats. *Psychopharmacology (Berl)* 113: 131–6.
- Hars B (1980). Consolidation, rappel, réactivation. *Annee Psychol* 80: 237–265.
- Harvey BH, Brand L, Jeeva Z, Stein DJ (2006). Cortical/hippocampal monoamines, HPA-axis changes and aversive behavior following stress and restress in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Physiol Behav* 87: 881–90.
- Harvey BH, Naciti C, Brand L, Stein DJ (2003). Endocrine, cognitive and hippocampal/cortical 5HT 1A/2A receptor changes evoked by a time-dependent sensitisation (TDS) stress model in rats. *Brain Res* 983: 97–107.
- Harvey BH, Naciti C, Brand L, Stein DJ (2004a). Serotonin and stress: protective or malevolent actions in the biobehavioral response to repeated trauma? *Ann N Y Acad Sci* 1032: 267–72.

- Harvey BH, Oosthuizen F, Brand L, Wegener G, Stein DJ (2004b). Stress-restress evokes sustained iNOS activity and altered GABA levels and NMDA receptors in rat hippocampus. *Psychopharmacology (Berl)* 175: 494–502.
- Hawk LW, Dougall AL, Ursano RJ, Baum A (2000). Urinary catecholamines and cortisol in recent-onset posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *Psychosom Med* 62: 423–34.
- Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ (2013). Amphetamine, past and present—a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol* 27: 479–96.
- Heim C, Nemeroff CB (2009). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr* 14: 13–24.
- Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, *et al* (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 284: 592–7.
- Hembree EA, Foa EB (2000). Posttraumatic stress disorder: psychological factors and psychosocial interventions. *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 7: 33–9.
- Herman JP, Cullinan WE (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 20: 78–84.
- Herman JP, Cullinan WE, Morano MI, Akil H, Watson SJ (1995). Contribution of the ventral subiculum to inhibitory regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *J Neuroendocrinol* 7: 475–82.
- Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, *et al* (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol* 24: 151–80.
- Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29: 1201–13.
- Herman JP, Stinus L, Moal M Le (1984). Repeated stress increases locomotor response to amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* 84: 431–5.
- Hertzberg MA, Feldman ME, Beckham JC, Kudler HS, Davidson JR (2000). Lack of efficacy for fluoxetine in PTSD: a placebo controlled trial in combat veterans. *Ann Clin Psychiatry* 12: 101–5.
- Herz RS, Schooler JW (2002). A naturalistic study of autobiographical memories evoked by olfactory and visual cues: testing the Proustian hypothesis. *Am J Psychol* 115: 21–32.
- Heym J, Trulson ME, Jacobs BL (1982). Raphe unit activity in freely moving cats: effects of phasic auditory and visual stimuli. *Brain Res* 232: 29–39.
- Hinton DE, Pich V, Chhean D, Pollack MH, Barlow DH (2004). Olfactory-triggered panic attacks among Cambodian refugees attending a psychiatric clinic. *Gen Hosp Psychiatry* 26: 390–7.
- Hirabayashi M, Alam MR (1981). Enhancing effect of methamphetamine on ambulatory activity produced by repeated administration in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 15: 925–32.
- Hodgins GA, Creamer M, Bell R (2001). Risk factors for posttrauma reactions in police officers: a longitudinal study. *J Nerv Ment Dis* 189: 541–7.

- Hoehn-Saric R, Merchant AF, Keyser ML, Smith VK (1981). Effects of clonidine on anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 38: 1278–82.
- Holeva V, Tarrier N (2001). Personality and peritraumatic dissociation in the prediction of PTSD in victims of road traffic accidents. *J Psychosom Res* 51: 687–92.
- Hollis F, Duclot F, Gunjan a, Kabbaj M (2011). Individual differences in the effect of social defeat on anhedonia and histone acetylation in the rat hippocampus. *Horm Behav* 59: 331–7.
- Hooks MS, Jones GH, Neill DB, Justice JB (1992). Individual differences in amphetamine sensitization: dose-dependent effects. *Pharmacol Biochem Behav* 41: 203–10.
- Hooks MS, Jones GH, Smith AD, Neill DB, Justice JB (1991). Individual differences in locomotor activity and sensitization. *Pharmacol Biochem Behav* 38: 467–70.
- Hooks MS, Juncos JL, Justice JB, Meiergerd SM, Povlock SL, Schenk JO, *et al* (1994). Individual locomotor response to novelty predicts selective alterations in D1 and D2 receptors and mRNAs. *J Neurosci* 14: 6144–52.
- Hopper JW, Pitman RK, Su Z, Heyman GM, Lasko NB, Macklin ML, *et al* (2008). Probing reward function in posttraumatic stress disorder: expectancy and satisfaction with monetary gains and losses. *J Psychiatr Res* 42: 802–7.
- Horrigan JP (1996). Guanfacine for PTSD nightmares. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 975–6.
- Houlihan DJ (2011). Psychostimulant treatment of combat-related posttraumatic stress disorder. *J Psychopharmacol* 25: 1568–72.
- Hupbach A, Gomez R, Hardt O, Nadel L (2007). Reconsolidation of episodic memories: a subtle reminder triggers integration of new information. *Learn Mem* 14: 47–53.
- Hupbach A, Hardt O, Gomez R, Nadel L (2008). The dynamics of memory: context-dependent updating. *Learn Mem* 15: 574–9.
- Hurley KM, Herbert H, Moga MM, Saper CB (1991). Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat. *J Comp Neurol* 308: 249–76.
- Imai H, Steindler DA, Kitai ST (1986). The organization of divergent axonal projections from the midbrain raphe nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 243: 363–80.
- Imanaka A, Morinobu S, Toki S, Yamawaki S (2006). Importance of early environment in the development of post-traumatic stress disorder-like behaviors. *Behav Brain Res* 173: 129–37.
- INSERM (2004). Psychotherapy: Three approaches evaluated. at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7123/>.
- Itoi K, Helmreich DL, Lopez-Figueroa MO, Watson SJ (1999). Differential regulation of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene transcription in the hypothalamus by norepinephrine. *J Neurosci* 19: 5464–72.
- Itoi K, Suda T, Tozawa F, Dobashi I, Ohmori N, Sakai Y, *et al* (1994). Microinjection of norepinephrine into the paraventricular nucleus of the hypothalamus stimulates corticotropin-releasing factor gene expression in conscious rats. *Endocrinology* 135: 2177–82.
- Iwamoto Y, Morinobu S, Takahashi T, Yamawaki S (2007). Single prolonged stress increases contextual freezing and the expression of glycine transporter 1 and vesicle-associated

- membrane protein 2 mRNA in the hippocampus of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31: 642–51.
- Jacobs BL, Abercrombie ED, Fornal CA, Levine ES, Morilak DA, Stafford IL (1991). Single-unit and physiological analyses of brain norepinephrine function in behaving animals. *Prog Brain Res* 88: 159–65.
- Jacobson L, Sapolsky R (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 12: 118–34.
- Jama A, Cecchi M, Calvo N, Watson SJ, Akil H (2008). Inter-individual differences in novelty-seeking behavior in rats predict differential responses to desipramine in the forced swim test. *Psychopharmacology (Berl)* 198: 333–40.
- Jedema HP, Grace AA (2003). Chronic exposure to cold stress alters electrophysiological properties of locus coeruleus neurons recorded in vitro. *Neuropsychopharmacology* 28: 63–72.
- Jerome L, Schuster S, Yazar-Klosinski BB (2013). Can MDMA play a role in the treatment of substance abuse? *Curr Drug Abuse Rev* 6: 54–62.
- Jodogne C, Marinelli M, Moal M Le, Piazza P V (1994). Animals predisposed to develop amphetamine self-administration show higher susceptibility to develop contextual conditioning of both amphetamine-induced hyperlocomotion and sensitization. *Brain Res* 657: 236–44.
- Johnson DW, Glick SD (1993). Dopamine release and metabolism in nucleus accumbens and striatum of morphine-tolerant and nontolerant rats. *Pharmacol Biochem Behav* 46: 341–7.
- Johnson LR, LeDoux JE (2004). The anatomy of fear: microcircuits of the lateral amygdala. *Fear Anxiety Benefits Transl Res* 227–250.
- Johnson LR, McGuire J, Lazarus R, Palmer AA (2012). Pavlovian fear memory circuits and phenotype models of PTSD. *Neuropharmacology* 62: 638–46.
- Jong IEM de, Kloet ER de (2004). Glucocorticoids and vulnerability to psychostimulant drugs: toward substrate and mechanism. *Ann N Y Acad Sci* 1018: 192–8.
- Jong JG de, Wasilewski M, Vegt BJ van der, Buwalda B, Koolhaas JM (2005). A single social defeat induces short-lasting behavioral sensitization to amphetamine. *Physiol Behav* 83: 805–11.
- Jørgensen HS (2007). Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull* 54: 266–88.
- Kaang B-K, Choi J-H (2011). Protein Degradation during Reconsolidation as a Mechanism for Memory Reorganization. *Front Behav Neurosci* 5: 2.
- Kabbaj M (2004). Neurobiological bases of individual differences in emotional and stress responsiveness: high responders-low responders model. *Arch Neurol* 61: 1009–12.
- Kabbaj M, Devine DP, Savage VR, Akil H (2000). Neurobiological correlates of individual differences in novelty-seeking behavior in the rat: differential expression of stress-related molecules. *J Neurosci* 20: 6983–8.
- Kabbaj M, Norton CS, Kollack-Walker S, Watson SJ, Robinson TE, Akil H (2001). Social defeat alters the acquisition of cocaine self-administration in rats: role of individual differences in cocaine-taking behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 158: 382–7.

- Kalivas PW, Duffy P (1993). Time course of extracellular dopamine and behavioral sensitization to cocaine. I. Dopamine axon terminals. *J Neurosci* 13: 266–75.
- Kalivas PW, Stewart J (1991). Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res Brain Res Rev* 16: 223–44.
- Kalivas PW, Volkow ND (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 162: 1403–13.
- Kalivas PW, Weber B (1988). Amphetamine injection into the ventral mesencephalon sensitizes rats to peripheral amphetamine and cocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 245: 1095–102.
- Kampman KM, Volpicelli JR, Mulvaney F, Alterman AI, Cornish J, Gariti P, *et al* (2001). Effectiveness of propranolol for cocaine dependence treatment may depend on cocaine withdrawal symptom severity. *Drug Alcohol Depend* 63: 69–78.
- Kanter ED, Wilkinson CW, Radant AD, Petrie EC, Dobie DJ, McFall ME, *et al* (2001). Glucocorticoid feedback sensitivity and adrenocortical responsiveness in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 50: 238–45.
- Kar LD Van de, Piechowski RA, Rittenhouse PA, Gray TS (1991). Amygdaloid lesions: differential effect on conditioned stress and immobilization-induced increases in corticosterone and renin secretion. *Neuroendocrinology* 54: 89–95.
- Kar N (2011). Cognitive behavioral therapy for the treatment of post-traumatic stress disorder: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 7: 167–81.
- Karl A, Schaefer M, Malta LS, Dörfel D, Rohleder N, Werner A (2006). A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev* 30: 1004–31.
- Kasai K, Yamasue H, Gilbertson MW, Shenton ME, Rauch SL, Pitman RK (2008). Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 63: 550–6.
- Kask A, Harro J, Hörsten S von, Redrobe JP, Dumont Y, Quirion R (2002). The neurocircuitry and receptor subtypes mediating anxiolytic-like effects of neuropeptide Y. *Neurosci Biobehav Rev* 26: 259–83.
- Katz RJ, Lott MH, Arbus P, Crocq L, Herlobsen P, Lingjaerde O, *et al* (1994). Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder with a novel psychotropic. *Anxiety* 1: 169–74.
- Keiflin R, Isingrini E, Cador M (2008). Cocaine-induced reinstatement in rats: evidence for a critical role of cocaine stimulus properties. *Psychopharmacology (Berl)* 197: 649–60.
- Kelley AE, Lang CG, Gauthier AM (1988). Induction of oral stereotypy following amphetamine microinjection into a discrete subregion of the striatum. *Psychopharmacology (Berl)* 95: 556–9.
- Kellner M, Baker DG, Yehuda R (1997). Salivary cortisol and PTSD symptoms in Persian Gulf War combatants. *Ann N Y Acad Sci* 821: 442–3.
- Kellner M, Otte C, Yassouridis A, Schick M, Jahn H, Wiedemann K (2004). Overnight metyrapone and combined dexamethasone/metyrapone tests in post-traumatic stress disorder: preliminary findings. *Eur Neuropsychopharmacol* 14: 337–9.
- Kellner M, Yassouridis A, Hübner R, Baker DG, Wiedemann K (2003). Endocrine and cardiovascular responses to corticotropin-releasing hormone in patients with

- posttraumatic stress disorder: a role for atrial natriuretic peptide? *Neuropsychobiology* 47: 102–8.
- Kent JM, Coplan JD, Gorman JM (1998). Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety. *Biol Psychiatry* 44: 812–24.
- Kesner Y, Zohar J, Merenlender A, Gispan I, Shalit F, Yadid G (2009). WFS1 gene as a putative biomarker for development of post-traumatic syndrome in an animal model. *Mol Psychiatry* 14: 86–94.
- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 52: 1048–60.
- Khan S, Liberzon I (2004). Topiramate attenuates exaggerated acoustic startle in an animal model of PTSD. *Psychopharmacology (Berl)* 172: 225–9.
- Khantzian EJ (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 142: 1259–64.
- Khoshbouei H, Cecchi M, Dove S, Javors M, Morilak DA (2002). Behavioral reactivity to stress: amplification of stress-induced noradrenergic activation elicits a galanin-mediated anxiolytic effect in central amygdala. *Pharmacol Biochem Behav* 71: 407–17.
- Kilpatrick DG, Koenen KC, Ruggiero KJ, Acierno R, Galea S, Resnick HS, *et al* (2007). The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *Am J Psychiatry* 164: 1693–9.
- Kim M-A, Lee HS, Lee BY, Waterhouse BD (2004). Reciprocal connections between subdivisions of the dorsal raphe and the nuclear core of the locus coeruleus in the rat. *Brain Res* 1026: 56–67.
- King GR, Joyner CM, Ellinwood EH (1993). Withdrawal from continuous or intermittent cocaine: behavioral responsiveness to 5-HT₁ receptor agonists. *Pharmacol Biochem Behav* 45: 577–87.
- Kinzie JD, Leung P (1989). Clonidine in Cambodian patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 177: 546–50.
- Kloet ER de (1991). Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Front Neuroendocrinol* 12: 95–164.
- Kloet ER de, Joëls M, Holsboer F (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 6: 463–75.
- Kloet ER De, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 19: 269–301.
- Klorman R, Cicchetti D, Thatcher JE, Ison JR (2003). Acoustic startle in maltreated children. *J Abnorm Child Psychol* 31: 359–70.
- Knaus A, Zong X, Beetz N, Jahns R, Lohse MJ, Biel M, *et al* (2007). Direct inhibition of cardiac hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated pacemaker channels by clonidine. *Circulation* 115: 872–80.
- Knox D, Nault T, Henderson C, Liberzon I (2012). Glucocorticoid receptors and extinction retention deficits in the single prolonged stress model. *Neuroscience* 223: 163–73.
- Knox D, Perrine S a, George S a, Galloway MP, Liberzon I (2010). Single prolonged stress decreases glutamate, glutamine, and creatine concentrations in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 480: 16–20.

- Kobayashi K, Yasoshima Y (2001). The central noradrenaline system and memory consolidation. *Neuroscientist* 7: 371–6.
- Kobilka B (1992). Adrenergic receptors as models for G protein-coupled receptors. *Annu Rev Neurosci* 15: 87–114.
- Koenen KC, Aiello AE, Bakshis E, Amstadter AB, Ruggiero KJ, Acierno R, *et al* (2009). Modification of the association between serotonin transporter genotype and risk of posttraumatic stress disorder in adults by county-level social environment. *Am J Epidemiol* 169: 704–11.
- Koenen KC, Moffitt TE, Caspi A, Gregory A, Harrington H, Poulton R (2008). The developmental mental-disorder histories of adults with posttraumatic stress disorder: a prospective longitudinal birth cohort study. *J Abnorm Psychol* 117: 460–6.
- Koenen KC, Moffitt TE, Poulton R, Martin J, Caspi A (2007). Early childhood factors associated with the development of post-traumatic stress disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Psychol Med* 37: 181–92.
- Koenen KC, Uddin M, Chang S-C, Aiello AE, Wildman DE, Goldmann E, *et al* (2011). SLC6A4 methylation modifies the effect of the number of traumatic events on risk for posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 28: 639–47.
- Kohda K, Harada K, Kato K, Hoshino a, Motohashi J, Yamaji T, *et al* (2007). Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. *Neuroscience* 148: 22–33.
- Kolassa I-T, Ertl V, Eckart C, Glöckner F, Kolassa S, Papassotiropoulos A, *et al* (2010a). Association study of trauma load and SLC6A4 promoter polymorphism in posttraumatic stress disorder: evidence from survivors of the Rwandan genocide. *J Clin Psychiatry* 71: 543–7.
- Kolassa I-T, Kolassa S, Ertl V, Papassotiropoulos A, Quervain DJ-F De (2010b). The risk of posttraumatic stress disorder after trauma depends on traumatic load and the catechol-o-methyltransferase Val(158)Met polymorphism. *Biol Psychiatry* 67: 304–8.
- Kolk BA van der, Dreyfuss D, Michaels M, Shera D, Berkowitz R, Fisler R, *et al* (1994). Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 55: 517–22.
- Kollack-Walker S, Day H, Akil H (2000). Central stress neurocircuits. *Encycl Stress* 414–23.
- Kollack-Walker S, Watson SJ, Akil H (1997). Social stress in hamsters: defeat activates specific neurocircuits within the brain. *J Neurosci* 17: 8842–55.
- Koob GF (1992). Dopamine, addiction and reward. *Semin Neurosci* 4: 139–148.
- Koob GF (2008). A role for brain stress systems in addiction. *Neuron* 59: 11–34.
- Koob GF (2009). Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain Res* 1293: 61–75.
- Koob GF, Ahmed SH, Boutrel B, Chen SA, Kenny PJ, Markou A, *et al* (2004). Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 27: 739–49.
- Koob GF, Moal M Le (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24: 97–129.
- Koob GF, Moal M Le (2008). Review. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363: 3113–23.
- Koob GF, Volkow ND (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35: 217–38.

- Koolhaas JM, Bartolomucci a, Buwalda B, Boer SF de, Flügge G, Korte SM, *et al* (2011). Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev* 35: 1291–301.
- Koren D, Norman D, Cohen A, Berman J, Klein EM (2005). Increased PTSD risk with combat-related injury: a matched comparison study of injured and uninjured soldiers experiencing the same combat events. *Am J Psychiatry* 162: 276–82.
- Kosten TR, Frank JB, Dan E, McDougale CJ, Giller EL (1991). Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *J Nerv Ment Dis* 179: 366–70.
- Kozlovsky N, Matar MA, Kaplan Z, Zohar J, Cohen H (2009). A distinct pattern of intracellular glucocorticoid-related responses is associated with extreme behavioral response to stress in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 19: 759–71.
- Krakow B, Hollifield M, Johnston L, Koss M, Schrader R, Warner TD, *et al* (2001). Imagery rehearsal therapy for chronic nightmares in sexual assault survivors with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 286: 537–45.
- Kremen WS, Koenen KC, Boake C, Purcell S, Eisen SA, Franz CE, *et al* (2007). Pretrauma cognitive ability and risk for posttraumatic stress disorder: a twin study. *Arch Gen Psychiatry* 64: 361–8.
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, *et al* (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51: 199–214.
- Krystal JH, Neumeister A (2009). Noradrenergic and serotonergic mechanisms in the neurobiology of posttraumatic stress disorder and resilience. *Brain Res* 1293: 13–23.
- Kuczenski R, Segal D (1989). Concomitant characterization of behavioral and striatal neurotransmitter response to amphetamine using in vivo microdialysis. *J Neurosci* 9: 2051–65.
- La Garza R De, Cunningham KA (2000). The effects of the 5-hydroxytryptamine(1A) agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin on spontaneous activity, cocaine-induced hyperactivity and behavioral sensitization: a microanalysis of locomotor activity. *J Pharmacol Exp Ther* 292: 610–7.
- Lanteri C, Doucet EL, Hernández Vallejo SJ, Godeheu G, Bobadilla A-C, Salomon L, *et al* (2013). Repeated exposure to MDMA triggers long-term plasticity of noradrenergic and serotonergic neurons. *Mol Psychiatry*.
- Lanteri C, Hernández Vallejo SJ, Salomon L, Doucet EL, Godeheu G, Torrens Y, *et al* (2009). Inhibition of monoamine oxidases desensitizes 5-HT_{1A} autoreceptors and allows nicotine to induce a neurochemical and behavioral sensitization. *J Neurosci* 29: 987–97.
- Lanteri C, Salomon L, Torrens Y, Glowinski J, Tassin J-P (2008). Drugs of abuse specifically sensitize noradrenergic and serotonergic neurons via a non-dopaminergic mechanism. *Neuropsychopharmacology* 33: 1724–34.
- Lappalainen J, Kranzler HR, Malison R, Price LH, Dyck C Van, Rosenheck RA, *et al* (2002). A functional neuropeptide Y Leu7Pro polymorphism associated with alcohol dependence in a large population sample from the United States. *Arch Gen Psychiatry* 59: 825–31.

- Lê AD, Harding S, Juzysch W, Funk D, Shaham Y (2005). Role of alpha-2 adrenoceptors in stress-induced reinstatement of alcohol seeking and alcohol self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 179: 366–73.
- LeardMann CA, Smith TC, Smith B, Wells TS, Ryan MAK (2009). Baseline self reported functional health and vulnerability to post-traumatic stress disorder after combat deployment: prospective US military cohort study. *BMJ* 338: b1273.
- LeDoux JE (2000). Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23: 155–84.
- LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM (1990). The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci* 10: 1062–9.
- Lee B, Tiefenbacher S, Platt DM, Spealman RD (2004). Pharmacological blockade of alpha2-adrenoceptors induces reinstatement of cocaine-seeking behavior in squirrel monkeys. *Neuropsychopharmacology* 29: 686–93.
- Lee H, Kwak S, Paik J, Kang R, Lee M (2007). Association between serotonin 2A receptor gene polymorphism and posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Investig* 4: 104.
- Lee H-J, Kang R-H, Lim S-W, Paik J-W, Choi M-J, Lee M-S (2006). No association between the brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism and post-traumatic stress disorder. *Stress Heal* 22: 115–119.
- Lee H-J, Lee M-S, Kang R-H, Kim H, Kim S-D, Kee B-S, *et al* (2005). Influence of the serotonin transporter promoter gene polymorphism on susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 21: 135–9.
- Lee JLC (2010). Memory reconsolidation mediates the updating of hippocampal memory content. *Front Behav Neurosci* 4: 168.
- Lee S-H, Choi J-H, Lee N, Lee H-R, Kim J-I, Yu N-K, *et al* (2008). Synaptic protein degradation underlies destabilization of retrieved fear memory. *Science* 319: 1253–6.
- Leith NJ, Kuczenski R (1982). Two dissociable components of behavioral sensitization following repeated amphetamine administration. *Psychopharmacology (Berl)* 76: 310–5.
- Lemieux AM, Coe CL (1995). Abuse-related posttraumatic stress disorder: evidence for chronic neuroendocrine activation in women. *Psychosom Med* 57: 105–15.
- Lengua LJ, Long AC, Meltzoff AN (2006). Pre-attack stress-load, appraisals, and coping in children's responses to the 9/11 terrorist attacks. *J Child Psychol Psychiatry* 47: 1219–27.
- Lengua LJ, Long AC, Smith KI, Meltzoff AN (2005). Pre-attack symptomatology and temperament as predictors of children's responses to the September 11 terrorist attacks. *J Child Psychol Psychiatry* 46: 631–45.
- Leri F, Flores J, Rodaros D, Stewart J (2002). Blockade of stress-induced but not cocaine-induced reinstatement by infusion of noradrenergic antagonists into the bed nucleus of the stria terminalis or the central nucleus of the amygdala. *J Neurosci* 22: 5713–8.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, *et al* (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274: 1527–31.
- Lewis DI, Coote JH (1990). Excitation and inhibition of rat sympathetic preganglionic neurones by catecholamines. *Brain Res* 530: 229–34.
- Lewis DJ (1969). Sources of experimental amnesia. *Psychol Rev* 76: 461–72.
- Lewis DJ (1979). Psychobiology of active and inactive memory. *Psychol Bull* 86: 1054–83.

- Li Q-H, Nakadate K, Tanaka-Nakadate S, Nakatsuka D, Cui Y, Watanabe Y (2004). Unique expression patterns of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in the rat brain during postnatal development: Western blot and immunohistochemical analyses. *J Comp Neurol* 469: 128–40.
- Li XM, Han F, Liu DJ, Shi YX (2010). Single-prolonged stress induced mitochondrial-dependent apoptosis in hippocampus in the rat model of post-traumatic stress disorder. *J Chem Neuroanat* 40: 248–55.
- Li Y, Han F, Shi Y (2013). Increased neuronal apoptosis in medial prefrontal cortex is accompanied with changes of Bcl-2 and Bax in a rat model of post-traumatic stress disorder. *J Mol Neurosci* 51: 127–37.
- Liang KC, McGaugh JL, Yao HY (1990). Involvement of amygdala pathways in the influence of post-training intra-amygdala norepinephrine and peripheral epinephrine on memory storage. *Brain Res* 508: 225–33.
- Liberzon I, Abelson JL, Flagel SB, Raz J, Young EA (1999a). Neuroendocrine and psychophysiological responses in PTSD: a symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology* 21: 40–50.
- Liberzon I, Krstov M, Young EA (1997). Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology* 22: 443–53.
- Liberzon I, López JF, Flagel SB, Vázquez DM, Young EA (1999b). Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to post-traumatic stress disorder. *J Neuroendocrinol* 11: 11–7.
- Liberzon I, Taylor SF, Amdur R, Jung TD, Chamberlain KR, Minoshima S, et al (1999c). Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biol Psychiatry* 45: 817–26.
- Lindauer RJL, Vlieger E-J, Jalink M, Olf M, Carlier IVE, Majoie CBLM, et al (2004). Smaller hippocampal volume in Dutch police officers with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 56: 356–63.
- Lindley SE, Carlson EB, Benoit M (2004). Basal and dexamethasone suppressed salivary cortisol concentrations in a community sample of patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 55: 940–5.
- Lipschitz DS, Rasmusson AM, Yehuda R, Wang S, Anyan W, Gueogueieva R, et al (2003). Salivary cortisol responses to dexamethasone in adolescents with posttraumatic stress disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42: 1310–7.
- Lloyd DA, Turner RJ (2008). Cumulative lifetime adversities and alcohol dependence in adolescence and young adulthood. *Drug Alcohol Depend* 93: 217–26.
- Lodge DJ, Grace AA (2008). Amphetamine activation of hippocampal drive of mesolimbic dopamine neurons: a mechanism of behavioral sensitization. *J Neurosci* 28: 7876–82.
- Loizou LA (1969). Rostral projections of noradrenaline-containing neurones in the lower brain stem. *J Anat* 104: 593.
- Lommen MJJ, Engelhard IM, Sijbrandij M, Hout MA van den, Hermans D (2013). Pre-trauma individual differences in extinction learning predict posttraumatic stress. *Behav Res Ther* 51: 63–7.

- Louvard H, Maccari S, Ducrocq F, Thomas P, Darnaudéry M (2005). Long-term behavioural alterations in female rats after a single intense footshock followed by situational reminders. *Psychoneuroendocrinology* 30: 316–24.
- Lovallo WR (2006). Cortisol secretion patterns in addiction and addiction risk. *Int J Psychophysiol* 59: 195–202.
- Lucki I (1998). The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry* 44: 151–62.
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 10: 434–45.
- Lyness WH, Friedle NM, Moore KE (1979). Destruction of dopaminergic nerve terminals in nucleus accumbens: effect on d-amphetamine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav* 11: 553–6.
- Lyons MJ, Goldberg J, Eisen SA, True W, Tsuang MT, Meyer JM, *et al* (1993). Do genes influence exposure to trauma? A twin study of combat. *Am J Med Genet* 48: 22–7.
- Ma S, Morilak DA (2005). Norepinephrine release in medial amygdala facilitates activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to acute immobilisation stress. *J Neuroendocrinol* 17: 22–8.
- Macklin ML, Metzger LJ, Litz BT, McNally RJ, Lasko NB, Orr SP, *et al* (1998). Lower precombat intelligence is a risk factor for posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 66: 323–6.
- Macleod AD (1994). The reactivation of post-traumatic stress disorder in later life. *Aust N Z J Psychiatry* 28: 625–34.
- Maier SF, Seligman ME (1976). Learned helplessness: Theory and evidence. *J Exp Psychol Gen* 105: 3–46.
- Mann JJ (1999). Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology* 21: 99S–105S.
- Mantsch JR, Saphier D, Goeders NE (1998). Corticosterone facilitates the acquisition of cocaine self-administration in rats: opposite effects of the type II glucocorticoid receptor agonist dexamethasone. *J Pharmacol Exp Ther* 287: 72–80.
- Marin M-F, Pilgrim K, Lupien SJ (2010). Modulatory effects of stress on reactivated emotional memories. *Psychoneuroendocrinology* 35: 1388–96.
- Marinelli M, Aouizerate B, Barrot M, Moal M Le, Piazza P V (1998). Dopamine-dependent responses to morphine depend on glucocorticoid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 7742–7.
- Marinelli M, Piazza P V, Deroche V, Maccari S, Moal M Le, Simon H (1994). Corticosterone circadian secretion differentially facilitates dopamine-mediated psychomotor effect of cocaine and morphine. *J Neurosci* 14: 2724–31.
- Marinelli M, Piazza PV (2002). Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *Eur J Neurosci* 16: 387–94.
- Marmar CR, Weiss DS, Schlenger WE, Fairbank JA, Jordan BK, Kulka RA, *et al* (1994). Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress in male Vietnam theater veterans. *Am J Psychiatry* 151: 902–7.

- Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R (2001). Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 158: 1982–8.
- Martenyi F, Brown EB, Caldwell CD (2007). Failed efficacy of fluoxetine in the treatment of posttraumatic stress disorder: results of a fixed-dose, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 27: 166–70.
- Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Koke SC, Prakash A (2002). Fluoxetine v. placebo in prevention of relapse in post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 181: 315–20.
- Mason JW, Giller EL, Kosten TR, Ostroff RB, Podd L (1986). Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. *J Nerv Ment Dis* 174: 145–9.
- Masten AS, Best KM, Garmezy N (2008). Resilience and development: Contributions from the study of children who overcome adversity. *Dev Psychopathol* 2: 425.
- Matar MA, Zohar J, Cohen H (2013). Translationally relevant modeling of PTSD in rodents. *Cell Tissue Res* 354: 127–39.
- Matheson GK, Branch BJ, Taylor AN (1971). Effects of amygdaloid stimulation on pituitary-adrenal activity in conscious cats. *Brain Res* 32: 151–67.
- Maxfield L, Hyer L (2002). The relationship between efficacy and methodology in studies investigating EMDR treatment of PTSD. *J Clin Psychol* 58: 23–41.
- McBride WJ, Chernet E, Dyr W, Lumeng L, Li TK (1993). Densities of dopamine D2 receptors are reduced in CNS regions of alcohol-preferring P rats. *Alcohol* 10: 387–90.
- McCranie EW, Hyer LA, Boudewyns PA, Woods MG (1992). Negative parenting behavior, combat exposure, and PTSD symptom severity. Test of a person-event interaction model. *J Nerv Ment Dis* 180: 431–8.
- McDonagh A, Friedman M, McHugo G, Ford J, Sengupta A, Mueser K, *et al* (2005). Randomized trial of cognitive-behavioral therapy for chronic posttraumatic stress disorder in adult female survivors of childhood sexual abuse. *J Consult Clin Psychol* 73: 515–24.
- McEwen BS (2003). Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry* 54: 200–7.
- McEwen BS, Magarinos AM (1997). Stress effects on morphology and function of the hippocampus. *Ann N Y Acad Sci* 821: 271–84.
- McFarlane AC (1988). The longitudinal course of posttraumatic morbidity. The range of outcomes and their predictors. *J Nerv Ment Dis* 176: 30–9.
- McFarlane AC (1998). Epidemiological evidence about the relationship between PTSD and alcohol abuse: the nature of the association. *Addict Behav* 23: 813–25.
- McFarlane AC, Yehuda R (1996). Resilience, vulnerability, and the course of posttraumatic reactions. *Trauma Stress Eff Overwhelming Exp Mind, Body, Soc* 155–181.
- McGaugh JL (1966). Time-dependent processes in memory storage. *Science* 153: 1351–8.
- McGaugh JL (2000). Memory--a century of consolidation. *Science* 287: 248–51.
- McGaugh JL (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci* 27: 1–28.
- McGaugh JL, Cahill L, Roozendaal B (1996). Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 13508–14.
- McGaugh JL, Roozendaal B (2002). Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr Opin Neurobiol* 12: 205–10.

- McGowan PO (2013). Epigenomic Mechanisms of Early Adversity and HPA Dysfunction: Considerations for PTSD Research. *Front psychiatry* 4: 110.
- McHugh RK, Hearon BA, Otto MW (2010). Cognitive behavioral therapy for substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am* 33: 511–25.
- McLaughlin J, See RE (2003). Selective inactivation of the dorsomedial prefrontal cortex and the basolateral amygdala attenuates conditioned-cued reinstatement of extinguished cocaine-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 168: 57–65.
- McNally RJ, Hatch JP, Cedillos EM, Luethcke CA, Baker MT, Peterson AL, *et al* (2011). Does the repressor coping style predict lower posttraumatic stress symptoms? *Mil Med* 176: 752–6.
- Meaney MJ, Brake W, Gratton A (2002). Environmental regulation of the development of mesolimbic dopamine systems: a neurobiological mechanism for vulnerability to drug abuse? *Psychoneuroendocrinology* 27: 127–38.
- Measelle JR, Stice E, Springer DW (2006). A prospective test of the negative affect model of substance abuse: moderating effects of social support. *Psychol Addict Behav* 20: 225–33.
- Medina a M, Mejia VY, Schell a M, Dawson ME, Margolin G (2001). Startle reactivity and PTSD symptoms in a community sample of women. *Psychiatry Res* 101: 157–69.
- Meffert SM, Metzler TJ, Henn-Haase C, McCaslin S, Inslicht S, Chemtob C, *et al* (2008). A prospective study of trait anger and PTSD symptoms in police. *J Trauma Stress* 21: 410–6.
- Miller RR, KasproW WJ, Schachtman TR (1986). Retrieval variability: sources and consequences. *Am J Psychol* 99: 145–218.
- Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B, *et al* (2013). Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol* 27: 28–39.
- Mohammed AK, Danysz W, Ogren SO, Archer T (1986). Central noradrenaline depletion attenuates amphetamine-induced locomotor behavior. *Neurosci Lett* 64: 139–44.
- Moore RY, Bloom FE (1979). Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annu Rev Neurosci* 2: 113–68.
- Morgan CA, Grillon C, Southwick SM, Nagy LM, Davis M, Krystal JH, *et al* (1995). Yohimbine facilitated acoustic startle in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 117: 466–71.
- Morilak DA, Barrera G, Echevarria DJ, Garcia AS, Hernandez A, Ma S, *et al* (2005). Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29: 1214–24.
- Mueller D, Porter JT, Quirk GJ (2008). Noradrenergic signaling in infralimbic cortex increases cell excitability and strengthens memory for fear extinction. *J Neurosci* 28: 369–75.
- Mueller D, Stewart J (2000). Cocaine-induced conditioned place preference: reinstatement by priming injections of cocaine after extinction. *Behav Brain Res* 115: 39–47.

- Müller CP, Huston JP (2006). Determining the region-specific contributions of 5-HT receptors to the psychostimulant effects of cocaine. *Trends Pharmacol Sci* 27: 105–12.
- Muñoz-Abellán C, Armario A, Nadal R (2010). Do odors from different cats induce equivalent unconditioned and conditioned responses in rats? *Physiol Behav* 99: 388–94.
- Muravieva E V, Alberini CM (2010). Limited efficacy of propranolol on the reconsolidation of fear memories. *Learn Mem* 17: 306–13.
- Murburg MM, McFall ME, Lewis N, Veith RC (1995). Plasma norepinephrine kinetics in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 38: 819–25.
- Musazzi L, Racagni G, Popoli M (2011). Stress, glucocorticoids and glutamate release: effects of antidepressant drugs. *Neurochem Int* 59: 138–49.
- Mustapić M, Pivac N, Kozarić-Kovacić D, Dezeljin M, Cubells JF, Mück-Seler D (2007). Dopamine beta-hydroxylase (DBH) activity and -1021C/T polymorphism of DBH gene in combat-related post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B: 1087–9.
- Nader K, Hardt O (2009). A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nat Rev Neurosci* 10: 224–34.
- Nader K, Schafe GE, LeDoux JE (2000). The labile nature of consolidation theory. *Nat Rev Neurosci* 1: 216–9.
- Najavits LM, Weiss RD, Shaw SR (1997). The link between substance abuse and posttraumatic stress disorder in women. A research review. *Am J Addict* 6: 273–83.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE) (2005). Post-traumatic stress disorder; the management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. *Gaskell Br Psychol Soc* .
- Nemeroff CB, Owens MJ (2004). Pharmacologic differences among the SSRIs: focus on monoamine transporters and the HPA axis. *CNS Spectr* 9: 23–31.
- Neumann ID, Wegener G, Homberg JR, Cohen H, Slattey DA, Zohar J, *et al* (2011). Animal models of depression and anxiety: What do they tell us about human condition? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35: 1357–75.
- Newport DJ, Heim C, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB (2004). Pituitary-adrenal responses to standard and low-dose dexamethasone suppression tests in adult survivors of child abuse. *Biol Psychiatry* 55: 10–20.
- Newport DJ, Nemeroff CB (2000). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Neurobiol* 10: 211–8.
- Nikulina EM, Covington HE, Ganschow L, Hammer RP, Miczek KA (2004). Long-term behavioral and neuronal cross-sensitization to amphetamine induced by repeated brief social defeat stress: Fos in the ventral tegmental area and amygdala. *Neuroscience* 123: 857–65.
- Noble EP (2000). The DRD2 gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes. *Pharmacogenomics* 1: 309–33.
- Nolen-Hoeksema S, Morrow J (1991). A prospective study of depression and posttraumatic stress symptoms after a natural disaster: the 1989 Loma Prieta Earthquake. *J Pers Soc Psychol* 61: 115–21.
- O'Brien CP (1997). A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science* 278: 66–70.

- Ohman A (2005). The role of the amygdala in human fear: automatic detection of threat. *Psychoneuroendocrinology* 30: 953–8.
- Okamura H, Abitbol M, Julien JF, Dumas S, Béroed A, Geffard M, *et al* (1990). Neurons containing messenger RNA encoding glutamate decarboxylase in rat hypothalamus demonstrated by in situ hybridization, with special emphasis on cell groups in medial preoptic area, anterior hypothalamic area and dorsomedial hypothalamic nucleus. *Neuroscience* 39: 675–99.
- Olf M, Vries G-J de, Güzelcan Y, Assies J, Gersons BPR (2007). Changes in cortisol and DHEA plasma levels after psychotherapy for PTSD. *Psychoneuroendocrinology* 32: 619–26.
- Orr SP, Lasko NB, Macklin ML, Pineles SL, Chang Y, Pitman RK (2012). Predicting post-trauma stress symptoms from pre-trauma psychophysiological reactivity, personality traits and measures of psychopathology. *Biol Mood Anxiety Disord* 2: 8.
- Otte C, Lenoci M, Metzler T, Yehuda R, Marmar CR, Neylan TC (2005). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and sleep in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology* 30: 1173–80.
- Overstreet DH, Knapp DJ, Breese GR (2004). Modulation of multiple ethanol withdrawal-induced anxiety-like behavior by CRF and CRF1 receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 77: 405–13.
- Ozer EJ, Weinstein RS (2004). Urban adolescents' exposure to community violence: the role of support, school safety, and social constraints in a school-based sample of boys and girls. *J Clin Child Adolesc Psychol* 33: 463–76.
- Pacak K, Palkovits M, Kopin IJ, Goldstein DS (1995). Stress-induced norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and pituitary-adrenocortical and sympathoadrenal activity: in vivo microdialysis studies. *Front Neuroendocrinol* 16: 89–150.
- Pamplona F, Henes K, Micale V, Mauch CP, Takahashi RN, Wotjak CT (2011). Prolonged fear incubation leads to generalized avoidance behavior in mice. *J Psychiatr Res* 45: 354–60.
- Papastavrou E, Farmakas A, Karayiannis G, Kotrotsiou E (2011). Co morbidity of Post-Traumatic-Stress Disorders and Substance Use Disorder. *Heal Sci J* 5: .
- Paris J (2000). Predispositions, personality traits, and posttraumatic stress disorder. *Harv Rev Psychiatry* 8: 175–83.
- Parrott a C (2007). The psychotherapeutic potential of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine): an evidence-based review. *Psychopharmacology (Berl)* 191: 181–93.
- Parslow RA, Jorm AF (2007). Pretrauma and posttrauma neurocognitive functioning and PTSD symptoms in a community sample of young adults. *Am J Psychiatry* 164: 509–15.
- Parslow RA, Jorm AF, Christensen H (2006). Associations of pre-trauma attributes and trauma exposure with screening positive for PTSD: analysis of a community-based study of 2,085 young adults. *Psychol Med* 36: 387–95.
- Parsons LH, Justice JB (1993). Serotonin and dopamine sensitization in the nucleus accumbens, ventral tegmental area, and dorsal raphe nucleus following repeated cocaine administration. *J Neurochem* 61: 1611–9.

- Pasquier DA, Kemper TL, Forbes WB, Morgane PJ (1977). Dorsal raphe, substantia nigra and locus coeruleus: interconnections with each other and the neostriatum. *Brain Res Bull* 2: 323–39.
- Passerin AM, Cano G, Rabin BS, Delano BA, Napier JL, Sved AF (2000). Role of locus coeruleus in foot shock-evoked Fos expression in rat brain. *Neuroscience* 101: 1071–82.
- Paulson PE, Camp DM, Robinson TE (1991). Time course of transient behavioral depression and persistent behavioral sensitization in relation to regional brain monoamine concentrations during amphetamine withdrawal in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 103: 480–92.
- Paunovic N, Ost LG (2001). Cognitive-behavior therapy vs exposure therapy in the treatment of PTSD in refugees. *Behav Res Ther* 39: 1183–97.
- Perkonig A, Kessler RC, Storz S, Wittchen HU (2000). Traumatic events and post-traumatic stress disorder in the community: prevalence, risk factors and comorbidity. *Acta Psychiatr Scand* 101: 46–59.
- Perry BD (1994). Neurobiological sequelae of childhood trauma: PTSD in children. *Catech Funct posttraumatic Stress Disord Emerg concepts Prog psychiatry* 233–255.
- Perry BD, Giller EL, Southwick SM (1987). Altered platelet alpha 2-adrenergic binding sites in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 144: 1511–2.
- Peskind ER, Raskind MA, Wilkinson CW, Flatness DE, Halter JB (1986). Peripheral sympathectomy and adrenal medullectomy do not alter cerebrospinal fluid norepinephrine. *Brain Res* 367: 258–64.
- Pezze MA, Feldon J (2004). Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Prog Neurobiol* 74: 301–20.
- Philbert J, Pichat P, Beeské S, Decobert M, Belzung C, Griebel G (2011). Acute inescapable stress exposure induces long-term sleep disturbances and avoidance behavior: a mouse model of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Behav Brain Res* 221: 149–54.
- Piazza P V, Deminière JM, Moal M Le, Simon H (1989). Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* 245: 1511–3.
- Piazza P V, Deroche V, Deminière JM, Maccari S, Moal M Le, Simon H (1993). Corticosterone in the range of stress-induced levels possesses reinforcing properties: implications for sensation-seeking behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 11738–42.
- Piazza P V, Maccari S, Deminière JM, Moal M Le, Mormède P, Simon H (1991a). Corticosterone levels determine individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 2088–92.
- Piazza P V, Marinelli M, Rougé-Pont F, Deroche V, Maccari S, Simon H, *et al* (1996a). Stress, glucocorticoids, and mesencephalic dopaminergic neurons: a pathophysiological chain determining vulnerability to psychostimulant abuse. *NIDA Res Monogr* 163: 277–99.
- Piazza P V, Moal M Le (1998). The role of stress in drug self-administration. *Trends Pharmacol Sci* 19: 67–74.
- Piazza P V, Moal ML Le (1996). Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36: 359–78.

- Piazza P V, Rougé-Pont F, Deroche V, Maccari S, Simon H, Moal M Le (1996b). Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 8716–20.
- Piazza PV, Maccari S, Deminire J, Moal MLE, Mormtde P (1991b). Corticosterone levels determine individual vulnerability. 88: 2088–2092.
- Pierce RC, Kalivas PW (1997). A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res Brain Res Rev* 25: 192–216.
- Pieribone VA, Nicholas AP, Dagerlind A, Hökfelt T (1994). Distribution of alpha 1 adrenoceptors in rat brain revealed by in situ hybridization experiments utilizing subtype-specific probes. *J Neurosci* 14: 4252–68.
- Pijlman FTA, Ree JM van (2002). Physical but not emotional stress induces a delay in behavioural coping responses in rats. *Behav Brain Res* 136: 365–73.
- Pijlman FTA, Wolterink G, Ree JM van (2002). Cueing unavoidable physical but not emotional stress increases long-term behavioural effects in rats. *Behav Brain Res* 134: 393–401.
- Pijnenburg AJ, Rossum JM van (1973). Letter: Stimulation of locomotor activity following injection of dopamine into the nucleus accumbens. *J Pharm Pharmacol* 25: 1003–5.
- Pirnik Z, Mravec B, Kubovcakova L, Mikkelsen JD, Kiss A (2004). Hypertonic saline and immobilization induce Fos expression in mouse brain catecholaminergic cell groups: colocalization with tyrosine hydroxylase and neuropeptide Y. *Ann N Y Acad Sci* 1018: 398–404.
- Pitman RK, Gilbertson MW, Gurvits T V, May FS, Lasko NB, Metzger LJ, *et al* (2006). Clarifying the origin of biological abnormalities in PTSD through the study of identical twins discordant for combat exposure. *Ann N Y Acad Sci* 1071: 242–54.
- Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, *et al* (2002). Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 51: 189–92.
- Plotsky PM, Cunningham ET, Widmaier EP (1989). Catecholaminergic modulation of corticotropin-releasing factor and adrenocorticotropin secretion. *Endocr Rev* 10: 437–58.
- Pole N, Neylan TC, Otte C, Henn-Hasse C, Metzler TJ, Marmar CR (2009). Prospective prediction of posttraumatic stress disorder symptoms using fear potentiated auditory startle responses. *Biol Psychiatry* 65: 235–40.
- Polston JE, Rubbinaccio HY, Morra JT, Sell EM, Glick SD (2011). Music and methamphetamine: conditioned cue-induced increases in locomotor activity and dopamine release in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 98: 54–61.
- Popova NK (2008). From gene to aggressive behavior: the role of brain serotonin. *Neurosci Behav Physiol* 38: 471–5.
- Porsolt RD, Brossard G, Hautbois C, Roux S (2001). Rodent models of depression: forced swimming and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Curr Protoc Neurosci* Chapter 8: Unit 8.10A.
- Porter DM, Bell CC (1999). The use of clonidine in post-traumatic stress disorder. *J Natl Med Assoc* 91: 475–7.
- Post RM (1980). Intermittent versus continuous stimulation: effect of time interval on the development of sensitization or tolerance. *Life Sci* 26: 1275–82.

- Post RM, Rose H (1976). Increasing effects of repetitive cocaine administration in the rat. *Nature* 260: 731–2.
- Post RM, Weiss SR, Fontana D, Pert A (1992). Conditioned sensitization to the psychomotor stimulant cocaine. *Ann N Y Acad Sci* 654: 386–99.
- Priebe K, Kleindienst N, Zimmer J, Koudela S, Ebner-Priemer U, Bohus M (2013). Frequency of intrusions and flashbacks in patients with posttraumatic stress disorder related to childhood sexual abuse: an electronic diary study. *Psychol Assess* 25: 1370–6.
- Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ, Dagher A (2004). Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [11C]raclopride. *J Neurosci* 24: 2825–31.
- Przybylski J, Roulet P, Sara SJ (1999). Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: role of beta adrenergic receptors. *J Neurosci* 19: 6623–8.
- Pudovkina OL, Cremers TIFH, Westerink BHC (2003). Regulation of the release of serotonin in the dorsal raphe nucleus by alpha1 and alpha2 adrenoceptors. *Synapse* 50: 77–82.
- Puig MV, Artigas F, Celada P (2005). Modulation of the activity of pyramidal neurons in rat prefrontal cortex by raphe stimulation in vivo: involvement of serotonin and GABA. *Cereb Cortex* 15: 1–14.
- Quervain DJ-F de, Margraf J (2008). Glucocorticoids for the treatment of post-traumatic stress disorder and phobias: a novel therapeutic approach. *Eur J Pharmacol* 583: 365–71.
- Quirk GJ, Likhtik E, Pelletier JG, Paré D (2003). Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *J Neurosci* 23: 8800–7.
- Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, Petrie EC, Radant A, Thompson CE, *et al* (2003). Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 160: 371–3.
- Rasmussen K, Morilak DA, Jacobs BL (1986). Single unit activity of locus coeruleus neurons in the freely moving cat. I. During naturalistic behaviors and in response to simple and complex stimuli. *Brain Res* 371: 324–34.
- Rasmusson AM, Hauger RL, Morgan CA, Bremner JD, Charney DS, Southwick SM (2000). Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry* 47: 526–39.
- Rasmusson AM, Lipschitz DS, Wang S, Hu S, Vojvoda D, Bremner JD, *et al* (2001). Increased pituitary and adrenal reactivity in premenopausal women with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 50: 965–77.
- Rauch SL, Shin LM, Phelps EA (2006). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry* 60: 376–82.
- Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM, McInerney SC, Macklin ML, Lasko NB, *et al* (2000). Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 47: 769–76.
- Ravindran LN, Stein MB (2009). Pharmacotherapy of PTSD: premises, principles, and priorities. *Brain Res* 1293: 24–39.

- Redgate ES, Fahringer EE (1973). A comparison of the pituitary adrenal activity elicited by electrical stimulation of preoptic, amygdaloid and hypothalamic sites in the rat brain. *Neuroendocrinology* 12: 334–43.
- Redmond DE, Huang YH, Snyder DR, Maas JW (1976). Behavioral effects of stimulation of the nucleus locus coeruleus in the stump-tailed monkey *Macaca arctoides*. *Brain Res* 116: 502–10.
- Redmond DE jr (1977). Alteration in the function of the nucleus locus: a possible model for studies on anxiety. *Anim Model Psychiatry Neurol* 292–304.
- Redmond DE jr (1987). Studies of the nucleus locus coeruleus in monkeys and hypotheses for neuropsychopharmacology. *Psychopharmacol Third Gener Prog* 967–976.
- Redouté J, Stoléru S, Pugeat M, Costes N, Lavenne F, Bars D Le, *et al* (2005). Brain processing of visual sexual stimuli in treated and untreated hypogonadal patients. *Psychoneuroendocrinology* 30: 461–82.
- Reekum R van, Cohen T, Wong J (2000). Can traumatic brain injury cause psychiatric disorders? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12: 316–27.
- Reis DS, Jarome TJ, Helmstetter FJ (2013). Memory formation for trace fear conditioning requires ubiquitin-proteasome mediated protein degradation in the prefrontal cortex. *Front Behav Neurosci* 7: 150.
- Reist C, Kauffmann CD, Haier RJ, Sangdahl C, DeMet EM, Chicz-DeMet A, *et al* (1989). A controlled trial of desipramine in 18 men with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 146: 513–6.
- Resick PA, Nishith P, Weaver TL, Astin MC, Feuer CA (2002). A comparison of cognitive-processing therapy with prolonged exposure and a waiting condition for the treatment of chronic posttraumatic stress disorder in female rape victims. *J Consult Clin Psychol* 70: 867–79.
- Resnick HS, Yehuda R, Pitman RK, Foy DW (1995). Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *Am J Psychiatry* 152: 1675–7.
- Ressler KJ, Nemeroff CB (2000). Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 12 Suppl 1: 2–19.
- Revillo DA, Fernandez G, Castello S, Paglini MG, Arias C (2012). Odor-avoidance or odor-preference induced by amphetamine in the infant rat depending on the dose and testing modality. *Behav Brain Res* 231: 201–7.
- Riccio DC, Millin PM, Gisquet-Verrier P (2003). Retrograde amnesia: forgetting back. *Curr Dir Psychol Sci* 12: 41–44.
- Riedel G, Platt B, Micheau J (2003). Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav Brain Res* 140: 1–47.
- Riley AL (2011). The paradox of drug taking: the role of the aversive effects of drugs. *Physiol Behav* 103: 69–78.
- Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (1998). *The prefrontal cortex: Executive and cognitive functions*. 248.
- Robinson TE, Becker JB (1986). Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res* 396: 157–98.

- Robinson TE, Berridge KC (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18: 247–91.
- Robinson TE, Berridge KC (2008). Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363: 3137–46.
- Robinson TE, Jurson PA, Bennett JA, Bentgen KM (1988). Persistent sensitization of dopamine neurotransmission in ventral striatum (nucleus accumbens) produced by prior experience with (+)-amphetamine: a microdialysis study in freely moving rats. *Brain Res* 462: 211–22.
- Rodrigues SM, LeDoux JE, Sapolsky RM (2009). The influence of stress hormones on fear circuitry. *Annu Rev Neurosci* 32: 289–313.
- Romero LM, Dickens MJ, Cyr NE (2009). The Reactive Scope Model - a new model integrating homeostasis, allostasis, and stress. *Horm Behav* 55: 375–89.
- Rossi NA, Reid LD (1976). Affective states associated with morphine injections. *Physiol Psychol* 4: 269–274.
- Roth TL, Zoladz PR, Sweatt JD, Diamond DM (2011). Epigenetic modification of hippocampal Bdnf DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 45: 919–26.
- Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero D V, Rice KC, Carroll FI, *et al* (2001). Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 39: 32–41.
- Rougé-Pont F, Deroche V, Moal M Le, Piazza P V (1998). Individual differences in stress-induced dopamine release in the nucleus accumbens are influenced by corticosterone. *Eur J Neurosci* 10: 3903–7.
- Rougé-Pont F, Marinelli M, Moal M Le, Simon H, Piazza P V (1995). Stress-induced sensitization and glucocorticoids. II. Sensitization of the increase in extracellular dopamine induced by cocaine depends on stress-induced corticosterone secretion. *J Neurosci* 15: 7189–95.
- Rubin RT, Mandell AJ, Crandall PH (1966). Corticosteroid responses to limbic stimulation in man: localization of stimulus sites. *Science* 153: 767–8.
- Russig H, Murphy CA, Feldon J (2003). Prepulse inhibition during withdrawal from an escalating dosage schedule of amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* 169: 340–53.
- Russo SA, Hersen M, Hasselt VB Van (2001). Treatment of reactivated post-traumatic stress disorder. Imaginal exposure in an older adult with multiple traumas. *Behav Modif* 25: 94–115.
- Sahraei H, Ghazzaghi H, Zarrindast M-R, Ghoshooni H, Sepehri H, Haeri-Rohan A (2004). The role of alpha-adrenoceptor mechanism(s) in morphine-induced conditioned place preference in female mice. *Pharmacol Biochem Behav* 78: 135–41.
- Salomon L (2010). *Cerveau, drogues et dépendances*. 143.
- Salomon L, Lanteri C, Glowinski J, Tassin J-P (2006). Behavioral sensitization to amphetamine results from an uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 7476–81.
- Salomon L, Lanteri C, Godeheu G, Blanc G, Gingrich J, Tassin J-P (2007). Paradoxical constitutive behavioral sensitization to amphetamine in mice lacking 5-HT_{2A} receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 194: 11–20.

- Samuels ER, Szabadi E (2008). Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organisation. *Curr Neuropharmacol* 6: 235–53.
- Sanchez CJ, Bailie TM, Wu W-R, Li N, Sorg BA (2003). Manipulation of dopamine d1-like receptor activation in the rat medial prefrontal cortex alters stress- and cocaine-induced reinstatement of conditioned place preference behavior. *Neuroscience* 119: 497–505.
- Sandweiss DA, Slymen DJ, Leardmann CA, Smith B, White MR, Boyko EJ, *et al* (2011). Preinjury psychiatric status, injury severity, and postdeployment posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 68: 496–504.
- Sapolsky RM (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57: 925–35.
- Sara SJ (2000). Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn Mem* 7: 73–84.
- Sara SJ (2009). The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci* 10: 211–23.
- Sara SJ, Devauges V (1989). Idazoxan, an alpha-2 antagonist, facilitates memory retrieval in the rat. *Behav Neural Biol* 51: 401–11.
- Sara SJ, Hars B (2006). In memory of consolidation. *Learn Mem* 13: 515–21.
- Sara SJ, Rouillet P, Przybyslawski J (1999). Consolidation of Memory for Odor-Reward Association: beta -Adrenergic Receptor Involvement in the Late Phase. *Learn Mem* 6: 88–96.
- Sara SJ, Segal M (1991). Plasticity of sensory responses of locus coeruleus neurons in the behaving rat: implications for cognition. *Prog Brain Res* 88: 571–85.
- Sasaki K, Kawasaki S, Kimura S, Fujita R, Takashima K, Matsumoto M, *et al* (1997). Functional uncoupling between the receptor and G-protein as the result of PKC activation, observed in *Aplysia* neurons. *Jpn J Physiol* 47: 241–9.
- Sato M (1986). Psychotoxic manifestations in amphetamine abuse. *Psychopharmacol Bull* 22: 751–756.
- Sautter FJ, Bissette G, Wiley J, Manguno-Mire G, Schoenbachler B, Myers L, *et al* (2003). Corticotropin-releasing factor in posttraumatic stress disorder (PTSD) with secondary psychotic symptoms, nonpsychotic PTSD, and healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 54: 1382–8.
- Sawamura T, Shimizu K, Nibuya M, Wakizono T, Suzuki G, Tsunoda T, *et al* (2004). Effect of paroxetine on a model of posttraumatic stress disorder in rats. *Neurosci Lett* 357: 37–40.
- Sawchenko PE, Brown ER, Chan RK, Ericsson A, Li HY, Roland BL, *et al* (1996). The paraventricular nucleus of the hypothalamus and the functional neuroanatomy of visceromotor responses to stress. *Prog Brain Res* 107: 201–22.
- Schelling G (2002). Effects of stress hormones on traumatic memory formation and the development of posttraumatic stress disorder in critically ill patients. *Neurobiol Learn Mem* 78: 596–609.
- Schelling G, Kilger E, Roozendaal B, Quervain DJ-F de, Briegel J, Dagge A, *et al* (2004). Stress doses of hydrocortisone, traumatic memories, and symptoms of posttraumatic

- stress disorder in patients after cardiac surgery: a randomized study. *Biol Psychiatry* 55: 627–33.
- Schelling G, Roozendaal B, Krauseneck T, Schmoelz M, Quervain D DE, Briegel J (2006). Efficacy of hydrocortisone in preventing posttraumatic stress disorder following critical illness and major surgery. *Ann N Y Acad Sci* 1071: 46–53.
- Schnurr PP, Friedman MJ, Rosenberg SD (1993). Premilitary MMPI scores as predictors of combat-related PTSD symptoms. *Am J Psychiatry* 150: 479–83.
- Schoenfeld FB, Marmar CR, Neylan TC (2004). Current concepts in pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Serv* 55: 519–31.
- Scholl JL, Feng N, Watt MJ, Renner KJ, Forster GL (2009). Individual differences in amphetamine sensitization, behavior and central monoamines. *Physiol Behav* 96: 493–504.
- See RE (2002). Neural substrates of conditioned-cued relapse to drug-seeking behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 71: 517–29.
- Seedat S, Warwick J, Heerden B van, Hugo C, Zungu-Dirwayi N, Kradenburg J Van, *et al* (2004). Single photon emission computed tomography in posttraumatic stress disorder before and after treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor. *J Affect Disord* 80: 45–53.
- Segal DS, Kuczenski R (1992). In vivo microdialysis reveals a diminished amphetamine-induced DA response corresponding to behavioral sensitization produced by repeated amphetamine pretreatment. *Brain Res* 571: 330–7.
- Segal M (1979). Serotonergic innervation of the locus coeruleus from the dorsal raphe and its action on responses to noxious stimuli. *J Physiol* 286: 401–15.
- Segman RH, Cooper-Kazaz R, Macciardi F, Goltser T, Halfon Y, Dobroborski T, *et al* (2002). Association between the dopamine transporter gene and posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry* 7: 903–7.
- Seidler GH, Wagner FE (2006). Comparing the efficacy of EMDR and trauma-focused cognitive-behavioral therapy in the treatment of PTSD: a meta-analytic study. *Psychol Med* 36: 1515–22.
- Serova LI, Tillinger A, Alaluf LG, Laukova M, Keegan K, Sabban EL (2013). Single intranasal neuropeptide Y infusion attenuates development of PTSD-like symptoms to traumatic stress in rats. *Neuroscience* 236: 298–312.
- Servan-Schreiber D, Printz H, Cohen JD (1990). A network model of catecholamine effects: gain, signal-to-noise ratio, and behavior. *Science* 249: 892–5.
- Servatius RJ, Ottenweller JE, Natelson BH (1995). Delayed startle sensitization distinguishes rats exposed to one or three stress sessions: further evidence toward an animal model of PTSD. *Biol Psychiatry* 38: 539–46.
- Sesack SR, Deutch AY, Roth RH, Bunney BS (1989). Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tract-tracing study with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *J Comp Neurol* 290: 213–42.
- Shaham Y, Highfield D, Delfs J, Leung S, Stewart J (2000). Clonidine blocks stress-induced reinstatement of heroin seeking in rats: an effect independent of locus coeruleus noradrenergic neurons. *Eur J Neurosci* 12: 292–302.

- Shaham Y, Shalev U, Lu L, Wit H De, Stewart J (2003). The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology (Berl)* 168: 3–20.
- Shalev AY, Peri T, Canetti L, Schreiber S (1996). Predictors of PTSD in injured trauma survivors: a prospective study. *Am J Psychiatry* 153: 219–25.
- Shalev AY, Sahar T, Freedman S, Peri T, Glick N, Brandes D, *et al* (1998). A prospective study of heart rate response following trauma and the subsequent development of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 55: 553–9.
- Shalev U, Finnie PS, Quinn T, Tobin S, Wahi P (2006). A role for corticotropin-releasing factor, but not corticosterone, in acute food-deprivation-induced reinstatement of heroin seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 187: 376–84.
- Shepherd J, Stein K, Milne R (2000). Eye movement desensitization and reprocessing in the treatment of post-traumatic stress disorder: a review of an emerging therapy. *Psychol Med* 30: 863–71.
- Sher L, Oquendo MA, Li S, Burke AK, Grunebaum MF, Zalsman G, *et al* (2005). Higher cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed patients with comorbid posttraumatic stress disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 203–9.
- Sherin JE, Nemeroff CB (2011). Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci* 13: 263–78.
- Shilling PD, Kelsoe JR, Segal DS (1996). Hippocampal glucocorticoid receptor mRNA is up-regulated by acute and down-regulated by chronic amphetamine treatment. *Brain Res Mol Brain Res* 38: 156–60.
- Shin LM, Orr SP, Carson MA, Rauch SL, Macklin ML, Lasko NB, *et al* (2004). Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Arch Gen Psychiatry* 61: 168–76.
- Shin LM, Wright CI, Cannistraro PA, Wedig MM, McMullin K, Martis B, *et al* (2005). A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 62: 273–81.
- Shoaib M, Benwell ME, Akbar MT, Stolerman IP, Balfour DJ (1994). Behavioural and neurochemical adaptations to nicotine in rats: influence of NMDA antagonists. *Br J Pharmacol* 111: 1073–80.
- Siegmund A, Wotjak CT (2006). Toward an animal model of posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1071: 324–34.
- Silverman JJ, Singh NN, Carmanico SJ, Lindstrom KA, Best AM, Clearfield S (1999). Psychological Distress and Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder in Jewish Adolescents Following a Brief Exposure to Concentration Camps. *J Child Fam Stud* 8: 71–89.
- Sinha R (2008). Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Ann N Y Acad Sci* 1141: 105–30.
- Smith MA, Davidson J, Ritchie JC, Kudler H, Lipper S, Chappell P, *et al* (1989). The corticotropin-releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 26: 349–55.

- Smith ME (2005). Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus* 15: 798–807.
- Soet JE, Brack GA, DiIorio C (2003). Prevalence and predictors of women's experience of psychological trauma during childbirth. *Birth* 30: 36–46.
- Soeter M, Kindt M (2012). Stimulation of the noradrenergic system during memory formation impairs extinction learning but not the disruption of reconsolidation. *Neuropsychopharmacology* 37: 1204–15.
- Soliman F, Glatt CE, Bath KG, Levita L, Jones RM, Pattwell SS, *et al* (2010). A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science* 327: 863–6.
- Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson a, Morgan C a, Arnsten a, Charney DS (1999). Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 46: 1192–204.
- Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, Morgan CA, Nicolaou AL, Nagy LM, *et al* (1997). Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54: 749–58.
- Southwick SM, Krystal JH, Johnson DR, Charney DS (1995). Neurobiology of post-traumatic stress disorder. *Psychotraumatology* 49–72.
- Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, Johnson D, Nagy LM, Nicolaou A, *et al* (1993). Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 50: 266–74.
- Spear NE (Oxford, England, 1978). *The processing of memories: Forgetting and retention*. 553.
- Stam R (2007). PTSD and stress sensitisation: a tale of brain and body Part 1: human studies. *Neurosci Biobehav Rev* 31: 530–57.
- Staples LG (2010). Predator odor avoidance as a rodent model of anxiety: learning-mediated consequences beyond the initial exposure. *Neurobiol Learn Mem* 94: 435–45.
- Stead JDH, Clinton S, Neal C, Schneider J, Jama A, Miller S, *et al* (2006). Selective breeding for divergence in novelty-seeking traits: heritability and enrichment in spontaneous anxiety-related behaviors. *Behav Genet* 36: 697–712.
- Stefanini E, Frau M, Garau MG, Garau B, Fadda F, Gessa GL (1992). Alcohol-preferring rats have fewer dopamine D2 receptors in the limbic system. *Alcohol Alcohol* 27: 127–30.
- Stegeren AH van, Goekoop R, Everaerd W, Scheltens P, Barkhof F, Kuijer JPA, *et al* (2005). Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage* 24: 898–909.
- Stein DJ, Ipser JC, Seedat S (2006). Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane database Syst Rev* CD002795doi:10.1002/14651858.CD002795.pub2.
- Stein MB, Jang KL, Taylor S, Vernon PA, Livesley WJ (2002). Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *Am J Psychiatry* 159: 1675–81.
- Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med* 27: 951–9.

- Steketee JD, Kalivas PW (2011). Drug wanting: behavioral sensitization and relapse to drug-seeking behavior. *Pharmacol Rev* 63: 348–65.
- Stewart SH, Pihl RO, Conrod PJ, Dongier M (1998). Functional associations among trauma, PTSD, and substance-related disorders. *Addict Behav* 23: 797–812.
- Stone EA, Quartermain D (1999). Alpha-1-noradrenergic neurotransmission, corticosterone, and behavioral depression. *Biol Psychiatry* 46: 1287–300.
- Strakowski SM, Sax KW (1998). Progressive behavioral response to repeated d-amphetamine challenge: further evidence for sensitization in humans. *Biol Psychiatry* 44: 1171–7.
- Strawn JR, Geraciotti TD (2008). Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 25: 260–71.
- Strazielle C, Lalonde R, Hébert C, Reader TA (1999). Regional brain distribution of noradrenaline uptake sites, and of alpha1-alpha2- and beta-adrenergic receptors in PCD mutant mice: a quantitative autoradiographic study. *Neuroscience* 94: 287–304.
- Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A (2005). Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Prog Neurobiol* 75: 406–33.
- Svensson TH, Bunney BS, Aghajanian GK (1975). Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the alpha-adrenergic agonist clonidine. *Brain Res* 92: 291–306.
- Swanson LW, Petrovich GD (1998). What is the amygdala? *Trends Neurosci* 21: 323–31.
- Szabo ST, Blier P (2001a). Functional and pharmacological characterization of the modulatory role of serotonin on the firing activity of locus coeruleus norepinephrine neurons. *Brain Res* 922: 9–20.
- Szabo ST, Blier P (2001b). Serotonin (1A) receptor ligands act on norepinephrine neuron firing through excitatory amino acid and GABA(A) receptors: a microiontophoretic study in the rat locus coeruleus. *Synapse* 42: 203–12.
- Takagishi M, Chiba T (1991). Efferent projections of the infralimbic (area 25) region of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tracer PHA-L study. *Brain Res* 566: 26–39.
- Takahashi T, Morinobu S, Iwamoto Y, Yamawaki S (2006). Effect of paroxetine on enhanced contextual fear induced by single prolonged stress in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 189: 165–73.
- Tanaka M, Yokoo H, Sueyoshi K, Tsuda A, Gondoh Y (1990). Attenuating effects of benzodiazepines on increases in noradrenaline release in the rat brain regions caused by emotional stress. *Eur J Pharmacol* 183: 1397–1398.
- Tancer ME, Johanson CE (2001). The subjective effects of MDMA and mCPP in moderate MDMA users. *Drug Alcohol Depend* 65: 97–101.
- Tarrier N, Sommerfield C, Pilgrim H, Humphreys L (1999). Cognitive therapy or imaginal exposure in the treatment of post-traumatic stress disorder. Twelve-month follow-up. *Br J Psychiatry* 175: 571–5.
- Tassin J-P (2008). Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse. *Biochem Pharmacol* 75: 85–97.

- Taylor FB, Lowe K, Thompson C, McFall MM, Peskind ER, Kanter ED, *et al* (2006). Daytime Prazosin Reduces Psychological Distress to Trauma Specific Cues in Civilian Trauma Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry* 59: 577–581.
- Taylor S, Thordarson DS, Maxfield L, Fedoroff IC, Lovell K, Ogrodniczuk J (2003). Comparative efficacy, speed, and adverse effects of three PTSD treatments: exposure therapy, EMDR, and relaxation training. *J Consult Clin Psychol* 71: 330–8.
- Teng L, Crooks PA, Dwoskin LP (1998). Lobeline displaces [3H]dihydrotetabenazine binding and releases [3H]dopamine from rat striatal synaptic vesicles: comparison with d-amphetamine. *J Neurochem* 71: 258–65.
- Terr LC (1991). Childhood traumas: an outline and overview. *Am J Psychiatry* 148: 10–20.
- Thaller V, Vrkljan M, Hotujac L, Thakore J (1999). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of PTSD and psoriasis. *Coll Antropol* 23: 611–9.
- Thrivikraman K, Su Y, Plotsky P (1997). Patterns of Fos-Immunoreactivity in the CNS Induced by Repeated Hemorrhage in Conscious Rats: Correlations with Pituitary-Adrenal Axis Activity. *Stress* 2: 145–158.
- Tilson HA, Rech RH (1973). Conditioned drug effects and absence of tolerance to d-amphetamine induced motor activity. *Pharmacol Biochem Behav* 1: 149–153.
- Toledano D, Tassin J-P, Gisquet-Verrier P (2013). Traumatic stress in rats induces noradrenergic-dependent long-term behavioral sensitization: role of individual differences and similarities with dependence on drugs of abuse. *Psychopharmacology (Berl)* 230: 465–76.
- Tollenaar MS, Elzinga BM, Spinhoven P, Everaerd W (2009). Immediate and prolonged effects of cortisol, but not propranolol, on memory retrieval in healthy young men. *Neurobiol Learn Mem* 91: 23–31.
- True WR, Rice J, Eisen SA, Heath AC, Goldberg J, Lyons MJ, *et al* (1993). A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 50: 257–64.
- Trzaskowska E, Kostowski W (1982). Further studies on the role of noradrenergic mechanisms in ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pol J Pharmacol Pharm* 35: 351–8.
- Tulving E, Thomson DM (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychol Rev* 80: 352–373.
- Tzschentke TM (2007). Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade. *Addict Biol* 12: 227–462.
- Udwin O, Boyle S, Yule W, Bolton D, O’Ryan D (2000). Risk factors for long-term psychological effects of a disaster experienced in adolescence: predictors of post traumatic stress disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 41: 969–79.
- Unnerstall JR, Fernandez I, Orensanz LM (1985). The alpha-adrenergic receptor: radiohistochemical analysis of functional characteristics and biochemical differences. *Pharmacol Biochem Behav* 22: 859–74.
- Ursano RJ, Bell C, Eth S, Friedman M, Norwood A, Pfefferbaum B, *et al* (2004). Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 161: 3–31.
- Uys JDK, Marais L, Faure J, Prevoo D, Swart P, Mohammed AH, *et al* (2006). Developmental trauma is associated with behavioral hyperarousal, altered HPA axis

- activity, and decreased hippocampal neurotrophin expression in the adult rat. *Ann N Y Acad Sci* 1071: 542–6.
- Vaiva G, Boss V, Ducrocq F, Fontaine M, Devos P, Brunet A, *et al* (2006). Relationship between posttrauma GABA plasma levels and PTSD at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 163: 1446–8.
- Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, Averland B, Lestavel P, Brunet A, *et al* (2003). Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biol Psychiatry* 54: 947–9.
- Vanderschuren LJ, Tjon GH, Nestby P, Mulder AH, Schoffelmeer AN, Vries TJ De (1997). Morphine-induced long-term sensitization to the locomotor effects of morphine and amphetamine depends on the temporal pattern of the pretreatment regimen. *Psychopharmacology (Berl)* 131: 115–22.
- Vanderschuren LJM, Beemster P, Schoffelmeer ANM (2003). On the role of noradrenaline in psychostimulant-induced psychomotor activity and sensitization. *Psychopharmacology (Berl)* 169: 176–85.
- Ventura R, Cabib S, Alcaro A, Orsini C, Puglisi-Allegra S (2003). Norepinephrine in the prefrontal cortex is critical for amphetamine-induced reward and mesoaccumbens dopamine release. *J Neurosci* 23: 1879–85.
- Verheij MMM, Cools AR (2008). Twenty years of dopamine research: individual differences in the response of accumbal dopamine to environmental and pharmacological challenges. *Eur J Pharmacol* 585: 228–44.
- Vermetten E, Bremner JD (2002). Circuits and systems in stress. II. Applications to neurobiology and treatment in posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 16: 14–38.
- Vermetten E, Bremner JD (2003). Olfaction as a traumatic reminder in posttraumatic stress disorder: case reports and review. *J Clin Psychiatry* 64: 202–7.
- Vermetten E, Schmahl C, Southwick SM, Bremner JD (2007). Positron tomographic emission study of olfactory induced emotional recall in veterans with and without combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacol Bull* 40: 8–30.
- Vermetten E, Vythilingam M, Southwick SM, Charney DS, Bremner JD (2003). Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 54: 693–702.
- Vezina P (1993). Amphetamine injected into the ventral tegmental area sensitizes the nucleus accumbens dopaminergic response to systemic amphetamine: an in vivo microdialysis study in the rat. *Brain Res* 605: 332–7.
- Vezina P (1996). D1 dopamine receptor activation is necessary for the induction of sensitization by amphetamine in the ventral tegmental area. *J Neurosci* 16: 2411–20.
- Vezina P, Giovino AA, Wise RA, Stewart J (1989). Environment-specific cross-sensitization between the locomotor activating effects of morphine and amphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* 32: 581–4.
- Vezina P, Stewart J (1990). Amphetamine administered to the ventral tegmental area but not to the nucleus accumbens sensitizes rats to systemic morphine: lack of conditioned effects. *Brain Res* 516: 99–106.

- Villégier A-S, Drouin C, Bizot J-C, Marien M, Glowinski J, Colpaert F, *et al* (2003). Stimulation of postsynaptic alpha1b- and alpha2-adrenergic receptors amplifies dopamine-mediated locomotor activity in both rats and mice. *Synapse* 50: 277–84.
- Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, Morris CP, Daal A van, Noble EP, *et al* (2009). The DRD2 gene 957C>T polymorphism is associated with posttraumatic stress disorder in war veterans. *Depress Anxiety* 26: 28–33.
- Volkow ND (2001). Drug abuse and mental illness: progress in understanding comorbidity. *Am J Psychiatry* 158: 1181–3.
- Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS, Sedler M, *et al* (2001). Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 158: 2015–21.
- Vries TJ De, Schoffelmeer AN, Tjon GH, Nestby P, Mulder AH, Vanderschuren LJ (1996). Mifepristone prevents the expression of long-term behavioural sensitization to amphetamine. *Eur J Pharmacol* 307: R3–4.
- Vuong SM, Oliver HA, Scholl JL, Oliver KM, Forster GL (2010). Increased anxiety-like behavior of rats during amphetamine withdrawal is reversed by CRF2 receptor antagonism. *Behav Brain Res* 208: 278–81.
- Wakizono T, Sawamura T, Shimizu K, Nibuya M, Suzuki G, Toda H, *et al* (2007). Stress vulnerabilities in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Physiol Behav* 90: 687–95.
- Wand GS, Oswald LM, McCaul ME, Wong DF, Johnson E, Zhou Y, *et al* (2007). Association of amphetamine-induced striatal dopamine release and cortisol responses to psychological stress. *Neuropsychopharmacology* 32: 2310–20.
- Wang W, Liu Y, Zheng H, Wang HN, Jin X, Chen YC, *et al* (2008). A modified single-prolonged stress model for post-traumatic stress disorder. *Neurosci Lett* 441: 237–41.
- Warrington EK, Weiskrantz L (1968). New method of testing long-term retention with special reference to amnesic patients. *Nature* 217: 972–4.
- Watanabe T, Nakagawa T, Yamamoto R, Maeda A, Minami M, Satoh M (2003). Involvement of noradrenergic system within the central nucleus of the amygdala in naloxone-precipitated morphine withdrawal-induced conditioned place aversion in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 170: 80–8.
- Waterhouse BD, Moises HC, Woodward DJ (1986). Interaction of serotonin with somatosensory cortical neuronal responses to afferent synaptic inputs and putative neurotransmitters. *Brain Res Bull* 17: 507–18.
- Weems CF, Pina AA, Costa NM, Watts SE, Taylor LK, Cannon MF (2007). Predisaster trait anxiety and negative affect predict posttraumatic stress in youths after hurricane Katrina. *J Consult Clin Psychol* 75: 154–9.
- Weinshenker D, Schroeder JP (2007). There and back again: a tale of norepinephrine and drug addiction. *Neuropsychopharmacology* 32: 1433–51.
- Weiss DS, Marmar CR, Metzler TJ, Ronfeldt HM (1995). Predicting symptomatic distress in emergency services personnel. *J Consult Clin Psychol* 63: 361–8.
- Weiss F, Ciccocioppo R, Parsons LH, Katner S, Liu X, Zorrilla EP, *et al* (2001). Compulsive drug-seeking behavior and relapse. Neuroadaptation, stress, and conditioning factors. *Ann N Y Acad Sci* 937: 1–26.

- Weiss SJ (2007). Neurobiological alterations associated with traumatic stress. *Perspect Psychiatr Care* 43: 114–22.
- Weissenborn R, Robbins TW, Everitt BJ (1997). Effects of medial prefrontal or anterior cingulate cortex lesions on responding for cocaine under fixed-ratio and second-order schedules of reinforcement in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 134: 242–57.
- Wellman P, Ho D, Cepeda-Benito A, Bellinger L, Nation J (2002). Cocaine-induced hypophagia and hyperlocomotion in rats are attenuated by prazosin. *Eur J Pharmacol* 455: 117–26.
- Whalen PJ, Bush G, McNally RJ, Wilhelm S, McInerney SC, Jenike MA, *et al* (1998). The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biol Psychiatry* 44: 1219–28.
- White DA, Kalinichev M, Holtzman SG (2007). Locomotor response to novelty as a predictor of reactivity to aversive stimuli in the rat. *Brain Res* 1149: 141–8.
- Wignall EL, Dickson JM, Vaughan P, Farrow TFD, Wilkinson ID, Hunter MD, *et al* (2004). Smaller hippocampal volume in patients with recent-onset posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 56: 832–6.
- Williams JT, North RA, Shefner SA, Nishi S, Egan TM (1984). Membrane properties of rat locus coeruleus neurones. *Neuroscience* 13: 137–56.
- Williams RB, Marchuk DA, Gadde KM, Barefoot JC, Grichnik K, Helms MJ, *et al* (2001). Central nervous system serotonin function and cardiovascular responses to stress. *Psychosom Med* 63: 300–5.
- Wills TA, Shiffman S (1985). *Coping and substance use*.
- Wills TA, Vaccaro D, McNamara G (1992). The role of life events, family support, and competence in adolescent substance use: a test of vulnerability and protective factors. *Am J Community Psychol* 20: 349–74.
- Wise RA, Bozarth MA (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 94: 469–92.
- Wit H de, Stewart J (1981). Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 75: 134–43.
- Wolf ME, Dahlin SL, Hu XT, Xue CJ, White K (1995). Effects of lesions of prefrontal cortex, amygdala, or fornix on behavioral sensitization to amphetamine: comparison with N-methyl-D-aspartate antagonists. *Neuroscience* 69: 417–39.
- Woodson JC, Macintosh D, Fleshner M, Diamond DM (2003). Emotion-induced amnesia in rats: working memory-specific impairment, corticosterone-memory correlation, and fear versus arousal effects on memory. *Learn Mem* 10: 326–36.
- Woodward DJ, Moises HC, Waterhouse BD, Hoffer BJ, Freedman R (1979). Modulatory actions of norepinephrine in the central nervous system. *Fed Proc* 38: 2109–16.
- Woodward DJ, Moises HC, Waterhouse BD, Yeh HH, Cheun JE (1991). Modulatory actions of norepinephrine on neural circuits. *Adv Exp Med Biol* 287: 193–208.
- Woodward SH, Kaloupek DG, Streeter CC, Martinez C, Schaer M, Eliez S (2006). Decreased anterior cingulate volume in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry* 59: 582–7.
- Xian H, Chantarujikapong SI, Scherrer JF, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, *et al* (2000). Genetic and environmental influences on posttraumatic stress disorder, alcohol and drug dependence in twin pairs. *Drug Alcohol Depend* 61: 95–102.

- Xie P, Kranzler HR, Poling J, Stein MB, Anton RF, Farrer LA, *et al* (2010). Interaction of FKBP5 with childhood adversity on risk for post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology* 35: 1684–92.
- Xu F, Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Bohn LM, Miller GW, *et al* (2000). Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nat Neurosci* 3: 465–71.
- Yamamoto S, Morinobu S, Fuchikami M, Kurata A, Kozuru T, Yamawaki S (2008). Effects of single prolonged stress and D-cycloserine on contextual fear extinction and hippocampal NMDA receptor expression in a rat model of PTSD. *Neuropsychopharmacology* 33: 2108–16.
- Yamamoto S, Morinobu S, Iwamoto Y, Ueda Y, Takei S, Fujita Y, *et al* (2010). Alterations in the hippocampal glycinergic system in an animal model of posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 44: 1069–74.
- Yamamoto S, Morinobu S, Takei S, Fuchikami M, Matsuki A, Yamawaki S, *et al* (2009). Single prolonged stress: toward an animal model of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 26: 1110–7.
- Yamasue H, Kasai K, Iwanami A, Ohtani T, Yamada H, Abe O, *et al* (2003). Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 9039–43.
- Yehuda R (1998). Psychoneuroendocrinology of post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am* 21: 359–79.
- Yehuda R (2001). Biology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 62 Suppl: 41–6.
- Yehuda R (2002). Clinical relevance of biologic findings in PTSD. *Psychiatr Q* 73: 123–33.
- Yehuda R (2005). Neuroendocrine aspects of PTSD. *Handb Exp Pharmacol* 371–403.
- Yehuda R (2009). Status of glucocorticoid alterations in post-traumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1179: 56–69.
- Yehuda R, Antelman SM (1993). Criteria for rationally evaluating animal models of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 33: 479–86.
- Yehuda R, Bierer LM (2008). Transgenerational transmission of cortisol and PTSD risk. *Prog Brain Res* 167: 121–35.
- Yehuda R, Blair W, Labinsky E, Bierer LM (2007). Effects of parental PTSD on the cortisol response to dexamethasone administration in their adult offspring. *Am J Psychiatry* 164: 163–6.
- Yehuda R, Brand S, Yang R-K (2006). Plasma neuropeptide Y concentrations in combat exposed veterans: relationship to trauma exposure, recovery from PTSD, and coping. *Biol Psychiatry* 59: 660–3.
- Yehuda R, Engel SM, Brand SR, Seckl J, Marcus SM, Berkowitz GS (2005). Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4115–8.
- Yehuda R, Giller EL, Southwick SM, Lowy MT, Mason JW (1991). Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 30: 1031–48.

- Yehuda R, Golier JA, Yang R-K, Tischler L (2004). Enhanced sensitivity to glucocorticoids in peripheral mononuclear leukocytes in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 55: 1110–6.
- Yehuda R, McFarlane a C, Shalev a Y (1998). Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biol Psychiatry* 44: 1305–13.
- Yehuda R, Schmeidler J, Labinsky E, Bell A, Morris A, Zemelman S, *et al* (2009). Ten-year follow-up study of PTSD diagnosis, symptom severity and psychosocial indices in aging holocaust survivors. *Acta Psychiatr Scand* 119: 25–34.
- Yehuda R, Southwick S, Giller EL, Ma X, Mason JW (1992). Urinary catecholamine excretion and severity of PTSD symptoms in Vietnam combat veterans. *J Nerv Ment Dis* 180: 321–5.
- Yehuda R, Southwick SM, Krystal JH, Bremner D, Charney DS, Mason JW (1993). Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 150: 83–6.
- Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G, Wahby V, Giller EL, Mason JW (1990). Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 178: 366–9.
- Yehuda R, Teicher MH, Trestman RL, Levengood RA, Siever LJ (1996). Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry* 40: 79–88.
- Yoshimura N, Sasa M, Yoshida O, Takaori S (1990). Alpha 1-adrenergic receptor-mediated excitation from the locus coeruleus of the sacral parasympathetic preganglionic neuron. *Life Sci* 47: 789–97.
- Young EA, Breslau N (2004a). Cortisol and catecholamines in posttraumatic stress disorder: an epidemiologic community study. *Arch Gen Psychiatry* 61: 394–401.
- Young EA, Breslau N (2004b). Saliva cortisol in posttraumatic stress disorder: a community epidemiologic study. *Biol Psychiatry* 56: 205–9.
- Young EA, Tolman R, Witkowski K, Kaplan G (2004). Salivary cortisol and posttraumatic stress disorder in a low-income community sample of women. *Biol Psychiatry* 55: 621–6.
- Young RM, Lawford BR, Noble EP, Kann B, Wilkie A, Ritchie T, *et al* (2002). Harmful drinking in military veterans with post-traumatic stress disorder: association with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Alcohol Alcohol* 37: 451–6.
- Zarrindast M-R, Bahreini T, Adl M (2002). Effect of imipramine on the expression and acquisition of morphine-induced conditioned place preference in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 73: 941–9.
- Zhang H, Ozbay F, Lappalainen J, Kranzler HR, Dyck CH van, Charney DS, *et al* (2006). Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants and Alzheimer’s disease, affective disorders, posttraumatic stress disorder, schizophrenia, and substance dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B: 387–93.
- Zhao L-Y, Zhang X-L, Shi J, Epstein DH, Lu L (2009). Psychosocial stress after reactivation of drug-related memory impairs later recall in abstinent heroin addicts. *Psychopharmacology (Berl)* 203: 599–608.

- Ziegler DR, Cass WA, Herman JP (1999). Excitatory influence of the locus coeruleus in hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis responses to stress. *J Neuroendocrinol* 11: 361–9.
- Zislis G, Desai T V, Prado M, Shah HP, Buijnzeel AW (2007). Effects of the CRF receptor antagonist D-Phe CRF(12-41) and the alpha2-adrenergic receptor agonist clonidine on stress-induced reinstatement of nicotine-seeking behavior in rats. *Neuropharmacology* 53: 958–66.
- Zoladz PR, Conrad CD, Fleshner M, Diamond DM (2008). Acute episodes of predator exposure in conjunction with chronic social instability as an animal model of post-traumatic stress disorder. *Stress* 11: 259–81.
- Zuiden M van, Geuze E, Willems HLDM, Vermetten E, Maas M, Amarouchi K, *et al* (2012). Glucocorticoid receptor pathway components predict posttraumatic stress disorder symptom development: a prospective study. *Biol Psychiatry* 71: 309–16.
- Zuiden M van, Geuze E, Willems HLDM, Vermetten E, Maas M, Heijnen CJ, *et al* (2011a). Pre-existing high glucocorticoid receptor number predicting development of posttraumatic stress symptoms after military deployment. *Am J Psychiatry* 168: 89–96.
- Zuiden M van, Kavelaars A, Rademaker AR, Vermetten E, Heijnen CJ, Geuze E (2011b). A prospective study on personality and the cortisol awakening response to predict posttraumatic stress symptoms in response to military deployment. *J Psychiatr Res* 45: 713–9.

Base physiologique commune entre état de stress post-traumatique et dépendance aux drogues: caractérisation comportementale et tentative thérapeutique chez le rat.

Cette thèse propose que l'état de stress post-traumatique (ESPT) et l'addiction impliquent un dysfonctionnement de la réactivation mnésique qui serait responsable des reviviscences intenses qui les caractérisent. Ce dysfonctionnement pourrait reposer sur un découplage des systèmes monoaminergiques, déjà mis en évidence après des expositions répétées aux drogues, qui se traduit par une sensibilisation comportementale et neurochimique, dépendantes du système noradrénergique. Nos données montrent que 1) le modèle animal de l'ESPT adopté (le SPS), reproduit des symptômes de l'ESPT dont une réactivité aux indices de rappel, 2) le SPS induit une sensibilisation locomotrice, dépendante du système noradrénergique et modulée par la recherche de nouveauté, 3) des injections répétées d'amphétamine reproduisent des symptômes de l'ESPT et induisent une sensibilisation modulée par la réaction à la nouveauté, 4) une sensibilisation locomotrice peut se manifester par l'exposition à des indices associés à la prise de drogue et, 5) un traitement combinant un état positif à une réactivation de la mémoire traumatique réduit les symptômes de l'ESPT, suggérant qu'un remodelage émotionnel pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique. Ce premier corpus de résultats supporte notre hypothèse de bases physiologiques communes entre ESPT et addiction.

Mots-clés : Etat de stress post-traumatique ; Addiction ; réactivation mnésique ; sensibilisation comportementale ; réaction à la nouveauté ; noradrénaline ; remodelage émotionnel ; modèle animal.

Common physiological basis between posttraumatic stress disorder and drug addiction: behavioral characterization and therapeutic approach in rats.

The present thesis proposes that posttraumatic stress disorder (PTSD) and addiction both involve dysfunctions of memory reactivation, which might be responsible for the frequent and intense revivals that characterized them. This dysfunction could be based upon the uncoupling of monoaminergic systems, already demonstrated after repeated drugs exposures, resulting in noradrenergic dependent behavioral and neurochemical sensitizations. Our data show that 1) the selected PTSD animal model (SPS) reproduces PTSD symptoms, including a reactivity to reminder cues, 2) SPS induced a noradrenergic dependent locomotor sensitization, modulated by the novelty seeking 3) repeated injections of drugs mimic several PTSD symptoms and induce a behavioral sensitization modulated by novelty seeking, 4) locomotor sensitization can also be induced by exposure to drug associated cues and 5) a treatment combining both a positive state and a traumatic memory reactivation reduces PTSD symptoms, suggesting an emotional remodeling, which could be considered as a new therapeutic approach. This first corpus of results supports our hypothesis of common physiological basis between PTSD and addiction.

Keywords: PTSD; Addiction; Memory reactivation; Behavioral sensitization; Novelty seeking; noradrenalin; emotional remodeling; Animal model.

