



**HAL**  
open science

# Dépression et vulnérabilité aux conduites addictives : étude de leur relation dans un modèle animal de dépression

Virginie Rappeneau

► **To cite this version:**

Virginie Rappeneau. Dépression et vulnérabilité aux conduites addictives : étude de leur relation dans un modèle animal de dépression. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2013. Français. NNT : 2013LYO10240 . tel-02611913

**HAL Id: tel-02611913**

**<https://theses.hal.science/tel-02611913>**

Submitted on 18 May 2020

**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.

**Université Claude Bernard - Lyon 1**

Ecole doctorale 476 – Neurosciences et Cognition

Discipline : Neurosciences

N° d'ordre : 240-2013

Année 2013

**THESE**

*pour le*

**DIPLÔME DE DOCTORAT**

Soutenue publiquement le 06.12.2013

Par **Virginie RAPPENEAU**

**Dépression et vulnérabilité aux conduites addictives :  
étude de leur relation dans un modèle animal de  
dépression**

JURY	Pr. Anne DIDIER	Présidente
	Dr. Laurence LANFUMEY	Rapportrice
	Dr. Nathalie THIRIET	Rapportrice
	Dr. Guillaume LUCAS	Examineur
	Dr. Anne BEROD	Directrice de thèse
	Pr. Jean-Marie VAUGEOIS	Directeur de thèse



## RESUME

---

Malgré de nombreuses données cliniques montrant une forte comorbidité entre les troubles dépressifs et addictifs, les mécanismes physiopathologiques à la base de cette association demeurent mal connus. Le but de cette thèse est de déterminer les mécanismes neurobiologiques par lesquels des états de type dépressifs favorisent les conduites addictives. Pour cela, nous avons utilisé un modèle génétique de dépression chez la souris, le modèle des souris H/Rouen. Ces souris ont été sélectionnées, par reproduction dirigée, sur la base de leur comportement d'immobilité dans l'épreuve de suspension par la queue, beaucoup plus prolongé que chez les souris non résignées (NH/Rouen) ou que chez les souris témoins (I/Rouen) présentant un phénotype intermédiaire. Les souris H/Rouen présentent par ailleurs de nombreuses caractéristiques reflétant un phénotype dépressif.

Nous avons tout d'abord poursuivi la caractérisation phénotypique de ces trois lignées de souris et montré que les souris H/Rouen manifestent également un comportement anxieux plus prononcé que les deux autres lignées dans une batterie de tests comportementaux classiques. Nous avons ensuite testé l'influence de ce phénotype mixte d'anxiété et de dépression sur la vulnérabilité à la cocaïne. Nous avons montré que les souris H/ et I/Rouen sont moins sensibles aux effets psychomoteurs aigus de la cocaïne que les souris NH/Rouen ; par contre, toutes les lignées de souris expriment une sensibilisation comportementale à la cocaïne semblable, indiquant que les changements neuroadaptatifs qui se développent au cours des injections répétées de cocaïne estompent les différences de réactivité initiales. Nous avons ensuite montré que les souris femelles H/Rouen présentent une préférence de place conditionnée induite par la cocaïne (CPP) robuste, durable et plus élevée que chez les souris NH/ et I/ Rouen, indiquant une plus grande sensibilité aux indices contextuels associés aux effets de cette drogue.

Cette observation nous a conduits à rechercher les mécanismes neuronaux qui interviennent dans la vulnérabilité accrue à la cocaïne observée chez les souris femelles H/Rouen. Notre étude neuroanatomique, basée sur l'expression de la protéine Fos lors du test de CPP, a permis de mettre en évidence une activation plus forte de la partie cingulaire du cortex préfrontal, du noyau accumbens shell, de l'amygdale basolatérale et du subiculum

ventral chez les souris femelles H/Rouen par rapport aux souris NH/ et I/Rouen, qui pourrait refléter leur plus forte propension à la recherche conditionnée de drogue.

Finalement, comme le BDNF (ou Brain Derived Neurotrophic Factor) présent au niveau du noyau accumbens pourrait être impliqué à la fois dans la dépression et la vulnérabilité aux drogues, nous avons commencé l'étude de son expression par la technique de western blot chez les trois lignées de souris, dans des conditions basales et après conditionnement à la cocaïne.

**Mots-clés: dépression; cocaïne addiction; comorbidité: modèle animal; comportement; neuro-anatomie; western blot.**

## ABSTRACT

---

Although an increasing number of clinical studies highlight a strong association of depression and addiction, the mechanisms underlying this co-occurrence are not well understood. The goal of our study is to shed light on the neurobiological mechanisms by which depression-like states enhance addictive behaviors. For this purpose, we employed a genetic model of depression, the Helpless mice (H/Rouen). These mice have been selected on their immobility behavior in the Tail Suspension Test, more prolonged than the Non Helpless mice (NH/Rouen) and the Intermediate mice (I/Rouen) which display an intermediate phenotype.

We first further characterized their phenotype regarding anxiety and demonstrated that H/Rouen mice displayed exacerbated anxiety-like behavior in a battery of classical behavioral paradigms in contrast to other mouse lines. We next tested the influence of this mixed anxiety- and depression-like phenotype on cocaine vulnerability. We demonstrated that H/ and I/Rouen mice were less sensitive to acute cocaine psychomotor stimulant effects compared to NH/Rouen mice; however, all mouse lines displayed a similar behavioral sensitization to cocaine, indicating that neuroadaptations induced by repeated exposure to this drug shade off initial reactivity differences. We next demonstrated that female H/Rouen mice

exhibited a stronger and durable cocaine-induced conditioned place preference (CPP) compared to I/ and NH/Rouen mice, indicating a higher sensitivity to cocaine-associated cues.

This observation led us to explore the neural substrates mediating the increased sensitivity to cocaine reinforcing effects observed in female H/Rouen mice. Our neuroanatomical study, based on Fos expression during the cocaine-induced CPP, highlighted a higher activation of the cingulate prefrontal cortex, the nucleus accumbens shell, the basolateral amygdala and the ventral subiculum in female H/Rouen mice, compared to female I/ and NH/Rouen mice, that may reflect their higher propensity to conditioned drug-seeking.

Finally, as the Brain-Derived Neurotrophic Factor within the nucleus accumbens could be implicated in depression as well as in drug vulnerability, we started to assess its expression by western blotting in all the mouse lines, in basal conditions et after conditioning to cocaine.

**Key words: depression; cocaine addiction; comorbidity; animal model; behavior; neuroanatomy; western blot.**

## REMERCIEMENTS

---

Ces trois années (et des poussières...) de thèse s'achèvent aujourd'hui par des remerciements sincères auprès de toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont accompagnée dans mon projet professionnel mais également dans ma vie personnelle. Il est parfois difficile de trouver les mots justes pour exprimer ma gratitude et mon respect pour les personnes qui ont partagé les trois dernières années de ma vie... mais si les mots me manquent parfois, le cœur y est !

Avec beaucoup d'émotions et de respect, je tiens en premier lieu à remercier sincèrement ma directrice de thèse, **Mme Anne Bérod**. Merci à vous pour m'avoir insufflé le goût de la recherche scientifique, pour votre très grande disponibilité durant ces quatre années, pour m'avoir appris de nombreuses qualités telles que la patience –même si je ne l'ai pas toujours, la rigueur et la créativité. Merci pour toutes nos discussions scientifiques, pour toute votre aide lors de ce travail de thèse, à la fois dans les expériences et dans la rédaction, et pour m'avoir fait confiance et laissée travailler en autonomie. Merci surtout d'avoir tenu le coup malgré toutes les difficultés que nous avons rencontrées et que nous avons affrontées ensemble, toujours soudées l'une à l'autre... Un énorme merci pour m'avoir accompagnée également dans ma vie personnelle, vous avez souvent été une deuxième maman pour moi, quand j'ai rencontré à plusieurs reprises des difficultés personnelles... Vous avez en plus supporté mon sale caractère... Vous avez tout bonnement fait de cette thèse une expérience inoubliable et c'est grâce à vous que j'ai aujourd'hui la force et l'envie de continuer dans cette voie...

Merci à tous les membres de ce jury qui ont accepté de consacrer du temps à la lecture de ce manuscrit et d'évaluer mon travail de thèse. J'espère que vous avez eu autant de plaisir à lire ce manuscrit que j'en ai eu à l'écrire...

Un grand merci à **Mme Laurence Lanfumey** et **Mme Nathalie Thiriet**, en qualité de rapportrices de cette thèse, pour avoir porté un œil critique et un intérêt particulier à mon travail.

Un énorme merci à **M Guillaume Lucas**, en qualité d'examineur de cette thèse. Merci pour toutes les discussions passionnantes, tant sur le plan scientifique que personnel, que nous avons eues ces dernières années. Embrasse Céline et tes adorables enfants pour moi ! Je vous souhaite une très bonne continuation à Bordeaux !

Merci à **Mme Anne Didier**, en sa qualité de présidente du jury, pour m'avoir encadrée durant mes trois années de monitorat, pour avoir accepté de faire partie de mon comité de suivi de thèse, et pour m'avoir soutenue à cette occasion dans mes projets scientifiques.

J'en profite ainsi pour témoigner mon admiration et exprimer mes remerciements à **M Marcello Solinas**, qui a accepté de faire partie de mon comité de suivi de thèse et qui m'a orientée dans mon travail scientifique.

Merci à mon co-directeur de thèse, **M Jean-Marie Vaugeois** et ma collaboratrice, **Mme Malika El Yacoubi**, pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur votre modèle animal de dépression.

Je souhaite également remercier **M Jean-Claude Do Rego** qui a accepté de me former aux expériences comportementales en Master 1 et qui m'a transmis l'envie et la motivation de poursuivre dans la recherche en Neurosciences. Malgré la grippe et la neige à Rouen, c'était une rencontre inoubliable ! Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite !

Un grand merci à **M Luc Denoroy** pour m'avoir formée et permis d'utiliser son laboratoire pour les expériences de western blot. Merci pour votre expertise scientifique et vos conseils quand je pétais réellement un câble... et surtout gardez votre bonne humeur ! Merci également à **Mme Sandrine Parrot** pour sa gentillesse et sa sympathie !

Je souhaite remercier **M Pierre-Hervé Luppi**, en tant que directeur du laboratoire SLEEP, pour m'avoir accueillie et permis de réaliser mon projet de thèse, bien loin de la thématique du laboratoire. Merci également à tous les membres du laboratoire, chercheurs, techniciens et étudiants que je rejoins tardivement... Un grand merci en particulier à **Mme Christelle Peyron** pour toutes nos discussions et avec qui j'aurais aimé collaborer dans le cadre du projet SAMENTA... Et un grand merci à **Sara** et **Mickaël** pour notre voyage à San Diego !! Nous avons passé de très bons moments et je trouve dommage qu'on n'ait pas partagé plus tôt plus d'expériences ensemble !

Merci également aux anciens membres du laboratoire, notamment Adeline, Cécile et Marion, et à **M Nasser Haddjeri**, **Mme Hélène Scarna** et **Mme Laura Lambas-Senas** pour la vie trépidante du laboratoire et les paroles réconfortantes tout au long de cette thèse ! Un grand merci à Hélène pour son expertise dans la toxicomanie et son aide psychologique et sa gentillesse dans les moments difficiles...



Merci aux filles de l'animalerie centrale pour avoir pris soin de mes petites souris ! Une pensée très particulière à **Vanessa, Sylviane** et **Manue** pour leur gentillesse et leur sympathie !

Un grand merci aux trois étudiants que j'ai pu encadrer, avec l'aide de ma directrice de thèse, et qui ont participé activement à la réussite de ce travail en ayant de très jolis résultats : **Audrey, Pauline** et **Mohammad**. Je vous souhaite une très bonne continuation dans vos études ! Une petite pensée particulière à Pauline, merci pour ton amitié et ton réconfort, je t'aime trop ma poulette !

J'aimerais en second lieu remercier chaleureusement tous les membres du laboratoire qui sont également des amis fantastiques. Vous allez tous me manquer énormément quand je vais partir, et ça va être très très très dur d'être loin de vous...

Mes remerciements les plus forts et les plus sincères à **Anne-Laure**. Je te suis vraiment reconnaissante de m'avoir formée pendant cette thèse et de m'avoir énormément aidée, et c'est un faible mot, dans toutes les expériences que nous avons réalisées ensemble. Je me rends compte que je n'aurais jamais pu faire tout ce travail toute seule, sans ton aide précieuse, et surtout sans ta rigueur et ta patience –que je n'ai pas. Merci d'avoir toujours été là pour me conseiller... Cette thèse est également la tienne ! Je suis également très fière d'être ton amie, tu as toujours été là pour moi et tu m'as couverte de cadeaux ces quatre dernières années... Merci pour ta gentillesse, ta générosité et ta bonne humeur ! Je t'aime très très fort !!

Un immense merci à un de mes meilleurs amis, **Eddy** ! Je suis obligée de te remercier pour t'être occupé de mes souris, et de toutes les autres pauvres bêtes de ces deux dernières années... Mais surtout je souhaite te remercier pour être un ami génial et fidèle, toujours là pour moi quand j'en ai besoin –et Dieu sait que j'ai souvent besoin de toi... Merci pour ta gentillesse, ton amitié et ta confiance ! Merci de toujours essayer de remonter le moral... Pardon pour les moments difficiles que je t'ai fait vivre, malgré moi... Je t'aime aussi très très fort !!

Un grand merci à **Renaud** –dixit Pêche (vive les réunions Tupperware !), pour ta présence, ton amitié, nos sorties ciné tous les deux et nos chamailleries incessantes...qui inondent le laboratoire, et qui m'ont quasiment coûté une main... Tu m'as toujours fait rire dans les moments difficiles, et je sais que je peux compter sur toi, pour tout... Je t'aime également très fort !

Merci enfin à **Magali** pour ta bonne humeur constante et tous les fous rires que nous avons eu au laboratoire ! Tu as une personnalité unique ! Je n'ai jamais autant rigolé de toute ma vie qu'avec toi, et nos discussions « très adultes » vont vraiment me manquer... Je t'aime très fort aussi !

En dernier lieu, je souhaite remercier mes amis de longue date, à qui je pense tous les jours malgré les centaines de kilomètres qui nous séparent – **Kiki, Mimi et Ipo.**

Je souhaite enfin remercier, du plus profond de mon cœur, **mes parents et mon frère** qui me manquent énormément tous les jours... Merci d'avoir fait des sacrifices et de m'avoir permis de faire toutes ces études, d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenue dans les passages très douloureux de mon existence... Je suis consciente que je vous ai parfois mené la vie dure, et je m'en excuse... Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à vous ! Je vous aime, plus que ma vie !!

*Dry your eye*

*Soulmate dry your eye*

*'Cause Soulmates never die... (Placebo)*

# TABLE DES MATIERES

---

LISTE DES COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS .....	1
LISTE DES ABREVIATIONS .....	3
LISTE DES TABLES ET FIGURES .....	5
PREAMBULE .....	9

## *Rappels bibliographiques*

<b>Chapitre 1 : Comorbidité de la dépression et de l'addiction aux drogues .....</b>	<b>11</b>
I. Le concept de comorbidité .....	11
II. Constats cliniques de la comorbidité des troubles psychiatriques et des conduites addictives .....	12
III. Cas particulier de la comorbidité des troubles dépressifs et de l'addiction à la cocaïne 14	
IV. Implication thérapeutique du lien entre la dépression et l'addiction à la cocaïne.....	15
<b>Chapitre 2 : La Dépression majeure .....</b>	<b>17</b>
I. Sémiologie.....	17
II. Données épidémiologiques .....	18
III. Prise en charge thérapeutique.....	19
IV. Physiopathologie de la dépression .....	21
(1) Les facteurs de risque.....	22
(2) Neurobiologie .....	24
<b>Chapitre 3 : L'addiction à la cocaïne .....</b>	<b>28</b>
I. Sémiologie.....	28
II. Données épidémiologiques .....	30
III. Prise en charge thérapeutique.....	30
IV. Physiopathologie de l'addiction à la cocaïne .....	31
(1) Les facteurs de risque.....	31
(2) Neurobiologie .....	33
<b>Chapitre 4 : Vers une modélisation du lien entre dépression et vulnérabilité à la cocaïne         39</b>	
I. La modélisation de la dépression chez l'animal : intérêt d'une approche préclinique..	39

(1) Comment modéliser les troubles dépressifs ? .....	39
(2) Distinction entre tests et modèles animaux de dépression .....	41
II. Outils chez l'animal pour modéliser la vulnérabilité aux drogues .....	43
(1) Mesure des effets psychomoteurs des psychostimulants : le phénomène de sensibilisation comportementale .....	44
(2) Le paradigme d'auto-administration .....	44
(3) La préférence de place conditionnée .....	46
(4) Modélisation de recherche de drogue et de rechute .....	48
III. La vulnérabilité aux drogues dans les modèles animaux de dépression .....	48
(1) Utilisation des modèles environnementaux .....	48
(2) Modèles génétiques .....	57
(3) Conclusion générale .....	63
IV. Le modèle des souris H/Rouen .....	64
(1) Caractéristiques comportementales des différentes lignées de souris Rouen .....	64
(2) Modifications de l'architecture du cycle veille/sommeil chez les souris H/Rouen .....	66
(3) Altérations hormonales et neurochimiques chez les souris H/Rouen .....	66
(4) Caractéristiques fonctionnelles des auto-récepteurs 5HT <sub>1A</sub> .....	67
(5) Exploration d'autres mécanismes neurobiologiques .....	68
(6) Conclusion .....	69
<b>Chapitre 5 : Hypothèses physiopathologiques du lien entre la dépression et la vulnérabilité à la cocaïne .....</b>	<b>70</b>
I. Structures cérébrales dont le fonctionnement est altéré dans la dépression et dans l'addiction à la cocaïne : approche clinique .....	70
II. Altérations structurales et moléculaires au niveau du noyau accumbens relevées dans la dépression et dans la vulnérabilité à la cocaïne : approche préclinique .....	72
<b>OBJECTIF DE LA THESE .....</b>	<b>76</b>

### *Matériels et méthodes*

<b>(A) Animaux .....</b>	<b>80</b>
<b>(B) Traitement pharmacologique .....</b>	<b>81</b>
<b>(C) Expériences comportementales .....</b>	<b>81</b>
I. Tests comportementaux relatifs à l'anxiété .....	82
(1) Index de thigmotactisme .....	82
(2) Labyrinthe en croix surélevé .....	82

(3) Double compartiment noir-blanc .....	83
II. Tests comportementaux relatifs à la dépression.....	83
Test de la nage forcée.....	83
III. Etude des effets psychomoteurs de la cocaïne .....	84
(1) Procédure d'étude des effets psychomoteurs aigus de la cocaïne.....	84
(2) Procédure d'étude de la sensibilisation comportementale à la cocaïne .....	84
IV. Etude des effets récompensants de la cocaïne.....	85
<b>(D) Etude neuroanatomique .....</b>	<b>87</b>
I. Perfusion des animaux .....	87
II. Immunohistochimie de la protéine c-Fos .....	87
III. Montage et coloration des coupes .....	88
IV. Observation et analyse des coupes .....	89
<b>(E) Western Blot .....</b>	<b>90</b>
I. Préparation des tissus .....	90
II. Electrophorèse et transfert des protéines.....	91
III. Immunodétection.....	91
<b>(F) Analyses statistiques.....</b>	<b>92</b>

## *Résultats expérimentaux*

### **Chapitre 1 : Poursuite de la caractérisation phénotypique des différentes lignées de souris 94**

I. Etude du comportement anxieux.....	94
II. Etude de la corrélation entre le comportement de résignation et le comportement anxieux.....	98
III. Conclusion.....	100

### **Chapitre 2 : Sensibilité des différentes lignées de souris aux effets psychomoteurs de la cocaïne .....**

I. Sensibilité aux effets moteurs aigus de la cocaïne .....	103
II. Sensibilisation comportementale à la cocaïne.....	106
III. Conclusion.....	108

### **Chapitre 3 : Vulnérabilité des différentes lignées de souris aux effets renforçants de la cocaïne .....**

I. Expression de la préférence de place conditionnée induite par la cocaïne .....	111
(1) Phase de pré-test .....	111

(2) Expression de la préférence de place conditionnée .....	112
(3) Etude de corrélation entre les scores de préférence de place et le comportement de résignation dans le TST .....	115
II. Propriétés motivationnelles des indices environnementaux associés à la cocaïne et effets intéroceptifs de la drogue.....	116
III. Conclusion.....	119
<b>Chapitre 4 : Etude des substrats neuronaux sous-tendant la forte préférence de place conditionnée induite par la cocaïne chez les souris femelles H/Rouen .....</b>	<b>123</b>
I. Etude immunohistochimique de Fos lors de l'expression de la préférence de place conditionnée induite par la cocaïne .....	123
(1) Expression de la préférence de place conditionnée induite par la cocaïne et activité locomotrice chez les différentes lignées de souris .....	123
(2) Expression de Fos chez les souris témoins .....	124
(3) Expression de Fos chez les souris manifestant une préférence de place induite par la cocaïne.....	126
II. Conclusion.....	128
III. Etude de l'expression des protéines $\Delta$ Fos B et BDNF dans les différentes lignées des souris, en conditions basales et après un conditionnement de préférence de place induit par la cocaïne .....	131
(1) Choix du marqueur $\Delta$ Fos B.....	131
(2) Eude de la spécificité des anticorps anti- $\Delta$ Fos B .....	132
(3) Choix du marqueur BDNF .....	133
(4) Eude du BDNF.....	133
<b><i>Discussion générale</i>.....</b>	<b>137</b>
<b><i>Rappels bibliographiques</i>.....</b>	<b>144</b>

# LISTE DES COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS

---

Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe « Physiopathologie des réseaux neuronaux du cycle veille-sommeil » dirigée par le Pr P-H Luppi, sous la direction du Dr Anne Bérod et du Pr J-M Vaugeois. Cette thèse a été financée par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

## COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

---

### **Ecole Doctorale, 2011**

Cocaïne et symptômes anxio-dépressifs : étude de relation chez le rongeur. Poster

### **Ecole Doctorale, 2012**

Dépression et vulnérabilité à la cocaïne. Communication orale

### **ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Young Scientists in Europe, 7-10 March 2013, Nice, France**

Enhanced vulnerability for cocaine reinforcing effects in female H/Rouen mice selectively bred for depressive-like behavior. **Rappeneau V**, Morel AL, Luppi PH, Vaugeois JM, El Yacoubi M, Bérod A.

**Poster et résumé publiés** dans European Neuropsychopharmacology Vol. 23 Supplement 1, pages S49-S50 (2013).

### **ECNP Consultation Meeting on Addiction, 10-11 March 2013, Nice, France**

### **11<sup>th</sup> congress of the Society of Neurosciences, 21-24 May 2013, Lyon, France**

H/Rouen mice selectively bred for depressive-like behavior display enhanced vulnerability for cocaine reinforcing effects. **Rappeneau V**, Morel AL, Luppi PH, Vaugeois JM, El Yacoubi M, Bérod A. **Poster**

### **Society For Neuroscience, 9-13 November 2013, San Diego, USA**

H/Rouen mice selectively bred for depressive-like behavior display enhanced vulnerability for cocaine reinforcing effects. **Rappeneau V**, Morel AL, Luppi PH, Vaugeois JM, El Yacoubi M, Bérod A. **Poster**

**Enhanced anxiety observed in cocaine withdrawn rats is associated with altered reactivity of the dorsomedial prefrontal cortex.**

El Hage C, **Rappeneau V**, Etievant A, Morel AL, Scarna H, Zimmer L, Béroed A. PLoS One (2012)

**The H/Rouen mouse model of depression displays depression-like and anxiety-like behaviors.**

El Yacoubi M, **Rappeneau V**, Vaugeois JM. Behavioral Brain Research (2013).

**Molecular and neural correlates underlying enhanced vulnerability for cocaine rewarding effects in H/Rouen mice selectively bred for depressive-like behavior.**

**Rappeneau V**, Morel AL, Denoroy L, Luppi PH, Vaugeois JM, El Yacoubi M, Béroed A. (en préparation).

---



## LISTE DES ABREVIATIONS

---

5-HT : Sérotonine	DAT: Dopamine Transporter
5-HTT : Serotonin Transporter	DAB : 3-3'-diaminobenzidine tétrahydro-
5-HTTPR : Serotonin-Transporter-Linked	chloride
Polymorphic Region	DBS : Deep Brain Stimulation
8-OHDPAT : (±)-8-Hydroxy-2-	DRD2,3 : Dopamine Receptor 2,3
dipropylaminotetralin hydrobromide	DRN : Dorsal Raphe Nucleus
ADN : Acide désoxyribonucléique	DSM : Diagnostic and Statistical Manual of
ATV : Aire Tegmentale Ventrale	Mental Disorders
BDNF : Brain-derived neurotrophic factor	ED50 : Dose Efficace 50
BLA : Basolateral Amygdala	EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique
BNST : Bed Nucleus of the Stria Terminalis	FH : Fawn-Hooded rats
CA 1,3 : Corne d'Ammon 1,3	FR : Fixed Ratio
Cg 25 : Cortex Cingulaire Antérieur Subgénéral	FST : Forced Swim Test
CIM-10 : Classement International des	H/Rouen : Helpless Rouen mice
Maladies et problèmes de santé connexes	Hc : Hippocampe
CLh : congenitally learned helpless rats	HPA : Hypothalamic-pituitary-adrenal
CNLh : congenitally non-learned helpless rats	i.p. : Intrapéritonéal
CORT : Corticostérone	MAO : Inhibiteur des monoamines oxydases
CPF : Cortex préfrontal	IRM : Imagerie par résonance magnétique
CPFm : Cortex préfrontal médian	I/Rouen : Intermediate Rouen mice
CREB : cAMP Response Element Binding	ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la
CPP : Conditioned Place Preference	sérotonine
CUMS : Chronic Unpredictable Mild Stress	KO : Knock out
DA : Dopamine	LH : Learned Helplessness

LTP : Long-term potentiation

NA : Noradrénaline

NAC : Noyau Accumbens

NH/Rouen : Non-Helpless Rouen mice

OBX : Olfactory Bulbectomised rats

OFDT : Observatoire Français des Drogues et

Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PB : Phosphate buffer

PBST : Tampon phosphate avec NaCl et Triton

PR : Progressive Ratio

REMS : Rapid Eye Movement Sleep

RIPA : Radioimmunoprecipitation assay buffer

SDS : dodécylsulfate de sodium

SNC : Système Nerveux Central

SwHi : Swiss-High rats

SwLo : Swiss-Low rats

SWS : Slow Wave Sleep

TEP : Tomographie par Emission de Positions

TST : Tail Suspension Test

WKY : Wistar Kyoto rats

## LISTE DES TABLES ET FIGURES

---

<b>Table 1.</b>	Critères diagnostiques de la dépression majeure selon le DSM IV	<i>p.17</i>
<b>Table 2.</b>	Traitements actuels de la dépression	<i>p.20</i>
<b>Table 3.</b>	Critères diagnostiques de l'addiction selon le DSMIV et le CIM-10	<i>p.29</i>
<b>Table 4.</b>	Les symptômes de la dépression majeure modélisables chez l'animal	<i>p.41</i>
<b>Table 5.</b>	Vulnérabilité aux drogues psychostimulantes (cocaïne, amphétamine) chez les animaux soumis à une procédure d'UCMS	<i>p.50</i>
<b>Table 6.</b>	Vulnérabilité aux drogues psychostimulantes (cocaïne, amphétamine) et à l'alcool chez les animaux soumis à une procédure de défaite sociale	<i>p.52</i>
<b>Table 7.</b>	Vulnérabilité aux drogues psychostimulantes (cocaïne, amphétamine) et à l'alcool chez les animaux soumis à une séparation maternelle de longue durée	<i>p.54</i>
<b>Table 8.</b>	Vulnérabilité aux drogues psychostimulantes (cocaïne, amphétamine) et à l'alcool dans le modèle d'isolement social	<i>p.56</i>
<b>Table 9.</b>	Vulnérabilité aux drogues psychostimulantes (cocaïne, amphétamine) chez les rats bulbectomisés	<i>p.59</i>
<b>Table 10.</b>	Vulnérabilité aux drogues psychostimulantes (cocaïne, amphétamine) et à l'alcool chez les rats Wistar Kyoto	<i>p.60</i>
<b>Table 11.</b>	Vulnérabilité aux drogues psychostimulantes (cocaïne, amphétamine) et à l'alcool chez les rats Fawn-Hooded	<i>p.61</i>
<b>Table 12.</b>	Taux tissulaires des neurotransmetteurs et de leurs métabolites dans différentes régions cérébrales chez les souris H/Rouen	<i>p.67</i>
<b>Table 13.</b>	Les symptômes de la dépression modélisés chez les souris H/Rouen	<i>p.69</i>
<b>Table 14.</b>	Principales altérations cérébrales communes à la dépression et à l'addiction dans le cortex préfrontal, le noyau accumbens et l'amygdale chez l'homme	<i>p.71</i>
<b>Table 15.</b>	Exemples de facteurs moléculaires du noyau accumbens impliqués dans la susceptibilité ou la résilience à la dépression et aux effets récompensants des drogues chez l'animal	<i>p.73</i>
<b>Table 16.</b>	Etapes de la détection immunohistologique (Immunohistochimie)	<i>p.88</i>
<b>Table 17.</b>	Etapes de la détection immunologique (Western Blot)	<i>p.91</i>
<b>Table 18.</b>	Mesure des valeurs d'ED50 chez les différentes lignées de souris	<i>p.105</i>

<b>Figure 1.</b>	Prévalence sur la vie entière de la consommation de drogues illicites dans la population générale et chez les patients souffrant de troubles anxieux ou dépressifs	<i>p.14</i>
<b>Figure 2.</b>	Schéma récapitulatif des principaux dysfonctionnements neurobiologiques relevés chez les patients souffrant de dépression et chez les animaux modélisant cette pathologie	<i>p.24</i>
<b>Figure 3.</b>	Représentation schématique des substrats neurobiologiques sous-tendant les propriétés renforçantes de la cocaïne	<i>p.34</i>
<b>Figure 4.</b>	Représentation schématique des substrats neurobiologiques sous-tendant l'état émotionnel négatif lors du sevrage	<i>p.35</i>
<b>Figure 5.</b>	Représentation schématique des substrats neurobiologiques impliqués dans la recherche et la prise compulsive de drogue	<i>p.36</i>
<b>Figure 6.</b>	Protocole de CPP	<i>p.47</i>
<b>Figure 7.</b>	Vérification du phénotype des souris, lors du processus de sélection, dans le test de suspension par la queue	<i>p.80</i>
<b>Figure 8.</b>	Tests comportementaux utilisés pour mesurer la réactivité émotionnelle des souris	<i>p.81</i>
<b>Figure 9.</b>	Mesure de l'index de thigmotactisme	<i>p.82</i>
<b>Figure 10.</b>	Labyrinthe en croix surélevé	<i>p.82</i>
<b>Figure 11.</b>	Double compartiment noir-blanc	<i>p.83</i>
<b>Figure 12.</b>	Test de la nage forcée	<i>p.83</i>
<b>Figure 13.</b>	Protocole pour l'étude des effets moteurs aigus de la cocaïne	<i>p.84</i>
<b>Figure 14.</b>	Protocole pour l'étude de la sensibilisation comportementale à la cocaïne	<i>p.85</i>
<b>Figure 15.</b>	Protocole pour l'étude des effets récompensants de la cocaïne dans le test de préférence de place conditionnée	<i>p.86</i>
<b>Figure 16.</b>	Représentation des régions sélectionnées pour la quantification d'après l'atlas de Paxinos et Franklin, 2001	<i>p.89</i>
<b>Figure 17.</b>	Evaluation du comportement anxieux des différentes lignées de souris dans l'open-field	<i>p.95</i>
<b>Figure 18.</b>	Evaluation du comportement anxieux des différentes lignées de souris dans le test du labyrinthe en croix surélevé	<i>p.96</i>
<b>Figure 19.</b>	Evaluation du comportement anxieux des différentes lignées de souris dans le test du double compartiment noir-blanc	<i>p.97</i>
<b>Figure 20.</b>	Evaluation du comportement de résignation dans le TST et dans le FST, et étude de leur corrélation chez les différentes lignées de souris	<i>p.99</i>
<b>Figure 21.</b>	Effets psychomoteurs aigus de la cocaïne chez les différentes lignées de souris	<i>p.104</i>
<b>Figure 22.</b>	Expression de la sensibilisation comportementale à la cocaïne mesurée par l'activité locomotrice et les redressements	<i>p.107</i>

<b>Figure 23.</b>	Phase de prétest	<i>p.112</i>
<b>Figure 24.</b>	Score de préférence de place conditionnée induite par la cocaïne 24 h ou 5 jours après la dernière session de conditionnement	<i>p.113</i>
<b>Figure 25.</b>	Corrélation entre le score de préférence de place et la durée d'immobilité dans le TST	<i>p.115</i>
<b>Figure 26.</b>	Score de préférence de place conditionnée induite par la cocaïne après 8 jours de conditionnement	<i>p.118</i>
<b>Figure 27.</b>	Pattern d'expression de Fos dans les différentes régions cérébrales chez les souris témoins explorant le dispositif de CPP	<i>p.125</i>
<b>Figure 28.</b>	Pattern d'expression de Fos dans les différentes régions cérébrales lors du test de CPP	<i>p.127</i>
<b>Figure 29.</b>	Exemple d'immunoblot du BDNF dans le striatum dorsal	<i>p.134</i>
<b>Figure 30.</b>	Immunoblot de la gamme étalon de l'actine et du BDNF dans le striatum dorsal	<i>p.135</i>

# **RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**

---

## PREAMBULE

---

L'addiction ou dépendance aux drogues est une pathologie psychiatrique chronique et récidivante, caractérisée principalement par des comportements de recherches et de consommations compulsives de substances psychoactives. La psychopathologie de l'addiction est caractérisée par un désir irrésistible de drogues, en dépit des efforts et de la motivation de l'individu de s'y soustraire, mieux défini sous le terme de compulsion (en anglais « craving ») (Koob et Volkow 2010)..

Les études cliniques et épidémiologiques montrent une forte association entre les troubles dépressifs et les conduites addictives (Cottencin 2009). Or l'existence d'une telle comorbidité constitue un facteur aggravant pour l'évolution de ces deux pathologies et rend leur prise en charge plus difficile (Davis et al. 2008). Malgré les données de plus en plus nombreuses et précises sur les bases psychiatriques et neurobiologiques de la dépression et l'addiction aux drogues, les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent cette association demeurent mal connus et les thérapies efficaces sont encore largement manquantes (O'Brien 2005)

Plusieurs hypothèses, non exclusives, ont été élaborées pour expliquer les modes d'interactions complexes entre les troubles dépressifs et la dépendance à la cocaïne (Warner et al. 1995). Les symptômes dépressifs peuvent être considérés comme facteurs de vulnérabilité aux conduites addictives- les patients ayant recours à la cocaïne pour apaiser leurs symptômes psychiatriques et répondre à une souffrance psychique, ou comme la conséquence de la consommation et de l'action biologique de la cocaïne. L'abus de cette drogue pourrait également révéler des troubles dépressifs pour lesquels il existe chez les individus un facteur de prédisposition indépendant, ou exacerber les symptômes dépressifs déjà présents. Enfin, il existerait une vulnérabilité partagée dans la genèse des troubles dépressifs et addictifs : des facteurs environnementaux ou individuels communs.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à une de ces hypothèses, à travers une approche préclinique, en testant l'incidence d'un phénotype dépressif sur la vulnérabilité à la cocaïne. Nous avons choisi d'utiliser un modèle animal génétique de dépression bien caractérisé et développé par El Yacoubi et al. (2003) afin d'étudier, d'une part, la sensibilité de ces animaux aux effets psychomoteurs et renforçants de la cocaïne, et d'examiner, d'autre

part, les mécanismes cérébraux pouvant expliquer le lien très fort entre troubles dépressifs et addictifs chez un même individu.

Avant de détailler nos objectifs de recherche plus spécifiques, nous présenterons les données bibliographiques qui ont contribué à l'élaboration de ce travail de thèse. Ainsi, dans la première partie intitulée « **Rappels Bibliographiques** », nous avons décrit le concept théorique de comorbidité souvent rencontré en psychiatrie, et présenté le cas particulier de la comorbidité de la dépression et de l'addiction à la cocaïne (Chapitre 1). Puis nous avons résumé l'état actuel des connaissances sur la dépression (Chapitre 2) et l'addiction aux drogues (Chapitre 3), en termes de sémiologie, d'épidémiologie et de prise en charge thérapeutique, et nous avons plus particulièrement développé les données sur les mécanismes neurobiologiques potentiellement impliqués dans ces deux pathologies psychiatriques. Ensuite, nous avons abordé l'importance de développer des modèles animaux pour l'étude des mécanismes physiopathologiques de la dépression et de l'addiction (Chapitre 4). Nous avons enfin exploré le large pan de la littérature sur la vulnérabilité aux drogues dans les différents modèles animaux de dépression, afin de tenter de proposer des hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer le lien entre la dépression et l'addiction à la cocaïne (Chapitre 5).



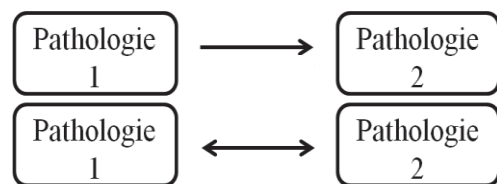
# Chapitre 1 : Comorbidité de la dépression et de l'addiction aux drogues

## I. Le concept de comorbidité

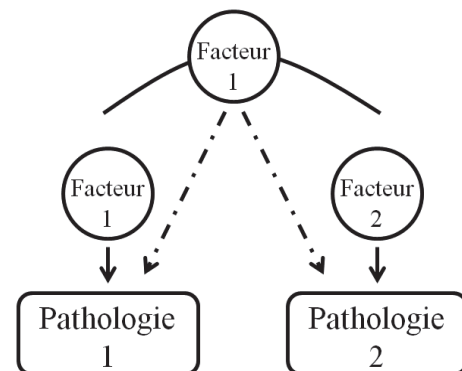
La comorbidité est définie comme une association non aléatoire entre plusieurs entités pathologiques présentes chez un même individu ; ces entités existant par ailleurs en tant que telles et de façon indépendante (Feinstein 1970). Ce concept de comorbidité tente de suppléer à la difficulté d'attribuer une seule pathologie à un patient, malgré les critères théoriques de diagnostic classiques utilisés en clinique.

Différentes hypothèses ont été proposées pour expliquer les raisons de l'existence de plusieurs pathologies, qu'elles soient organiques ou psychiatriques, chez un même patient (Soppelsa 2009).

Les comorbidités pourraient découler d'une **causalité dite horizontale**. C'est le cas lorsqu'une pathologie peut entraîner ou influencer directement l'évolution d'une autre pathologie, ou lorsqu'il existe des influences réciproques entre deux pathologies.



La **causalité dite verticale** s'exprime quant à elle lorsqu'il existe des facteurs de risque ou précipitants qui peuvent affecter soit directement les pathologies associées, soit les autres facteurs de risque, et qui rendent alors compte de la comorbidité.



Enfin, le concept de comorbidité peut être abandonné lorsqu'on parvient à une compréhension intégrée des deux pathologies, ce qui revient à créer une entité pathologique nouvelle.

## **II. Constats cliniques de la comorbidité des troubles psychiatriques et des conduites addictives**

La revue de la littérature montre qu'il existe une forte comorbidité entre les troubles psychiatriques (schizophrénie, dépressions, troubles bipolaires, troubles anxieux ou certains troubles de la personnalité) et les conduites addictives avec ou sans consommation de substances psycho-actives. Il semblerait que 30 à 50% des patients psychiatriques et 80% des toxicomanes présenteraient un double diagnostic (Kosten et Kleber 1988). Les patients à double diagnostic apparaissent aussi fréquemment dans les filières de soins pour la toxicomanie que dans celles de la santé mentale (Minkoff 1991).

Plusieurs hypothèses ont été élaborées pour expliquer les modes d'interaction entre les troubles psychiatriques et la dépendance aux drogues (Warner et al. 1995).

- (1) Le trouble addictif peut tout d'abord être considéré comme primaire, et les symptômes psychiatriques comme la conséquence de la conduite addictive et de l'action biologique des différents produits consommés.

L'utilisation de drogues entraîne en effet une variété de troubles psychiatriques qui peuvent être assimilés à l'expression de la plupart des pathologies déjà connues (troubles de l'humeur, troubles anxieux, démence, psychose, délirium...) (Maremmani 2005). Le sevrage, correspondant à une période d'abstinence, peut également constituer une nouvelle source de troubles psychopathologiques. En effet, la confrontation au manque conduit à la recherche de drogue ou de produits de substitution, mais également à l'anxiété, la dépression voire la tentative de suicide.

- (2) Les troubles psychiatriques peuvent être considérés comme facteurs de vulnérabilité aux conduites addictives, les patients ayant recours aux drogues pour apaiser leurs symptômes psychiatriques et/ou compenser les effets secondaires des médicaments administrés.

Le trouble addictif est alors considéré comme secondaire, voire comme un symptôme psychiatrique parmi d'autres, pour répondre à une souffrance psychique. Cette théorie de

l'auto-médication, proposée par Khantzian (1985) représente un mode de consommation adopté pour pallier à une souffrance physique et/ou psychique. Par ailleurs, Khantzian (1985) constate qu'il y aurait une spécificité des substances consommées dépendant des propriétés pharmacologiques de la substance, et variant selon la personnalité du consommateur (recherche de sensations fortes, recherche de nouveauté, prise de risque inconsidérée...). L'usage de substances psycho-actives ne correspondrait donc pas seulement à un comportement autodestructeur mais plutôt à une attitude de soulagement des sensations et des émotions désagréables par la recherche de nouveauté ou d'euphorie.

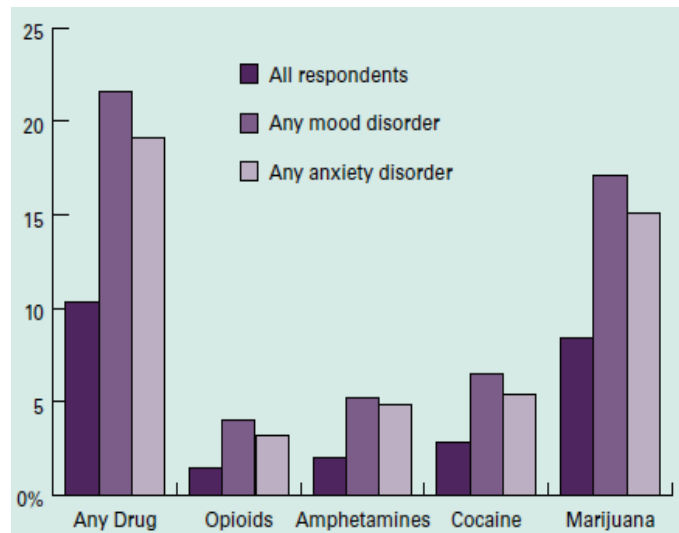
- (3) L'abus de drogues pourrait révéler des troubles psychiatriques pour lesquels il existe chez les individus un facteur de prédisposition indépendant, ou exacerber les symptômes psychiatriques déjà présents.
- (4) Il existerait enfin une vulnérabilité partagée dans la genèse des troubles psychiatriques et addictifs : des facteurs environnementaux (problèmes familiaux, faible soutien parental, niveau socio-économique bas ...) ou individuels (facteurs génétiques, neurocognitifs, traits de personnalité...) communs.

La distinction entre les troubles psychiatriques primaires et ceux induits par l'abus de drogue est rendue difficile par un chevauchement symptomatologique important et la difficulté immédiate à obtenir des informations claires et exhaustives sur le passé psychopathologique et sur les comportements de consommation de drogue antérieures des patients.

Dans tous les cas, la co-occurrence chez un même individu d'un trouble psychiatrique et d'une addiction est considérée comme un facteur d'évolution péjorative pour les deux pathologies (Cottencin 2009). En effet, la dépendance aux drogues aggrave les symptômes psychiatriques, et les symptômes psychiatriques persistent durant les phases d'abstinence, constituant souvent un facteur de reprise de drogue (Cottencin 2009).

### III. Cas particulier de la comorbidité des troubles dépressifs et de l'addiction à la cocaïne

Une étude épidémiologique nationale de Conway et al. (2006), réalisée aux Etats-Unis, montre les taux élevés de consommation de drogues illicites chez les individus souffrant de troubles anxieux ou dépressifs par rapport à la population générale (Figure 1). Des estimations plus récentes de la prévalence sur la vie entière d'une association entre la dépression et un trouble addictif s'élèvent à 40.3% pour l'alcool et 17.2% pour toutes drogues confondues (Pettinati, O'Brien, et Dundon 2013).



**Figure 1: Prévalence sur la vie entière de la consommation de drogues illicites dans la population générale et chez les patients souffrant de troubles anxieux ou dépressifs**

Les troubles dépressifs chez les patients ayant un trouble lié à l'usage de cocaïne sont plus élevés qu'en population générale (Cottencin 2009). La prévalence sur la vie entière de la dépression varie de 25 à 61 % chez les patients dépendants à la cocaïne (B. F. Grant 1995).

L'existence d'une comorbidité addictive constitue un facteur aggravant de la pathologie dépressive (Davis et al. 2008). C'est ce que met en avant la méta-analyse de Conner, Pinquart, et Holbrook (2008) portant sur 60 études sur la dépression chez des sujets consommateurs de cocaïne, qui montre que la dépression incite à une plus grande consommation de cocaïne. Les auteurs ont observé que 57 % des sujets ayant une dépression sévère avaient un usage concomitant important de cocaïne alors que 43 % des sujets présentant une dépression légère à modérée avaient de faibles consommations de cocaïne. Les auteurs ont également retrouvé une relation significative entre dépression et consommation d'autres substances, notamment l'alcool. Il a également été rapporté que les patients dépendants à la cocaïne présentant des

symptômes de sevrage ont plus de probabilité de développer un épisode dépressif (Helmus et al. 2001).

Si les études cliniques et épidémiologiques montrent ainsi une très forte comorbidité entre la dépression et l'addiction, et posent la question du lien existant entre ces deux pathologies (Markou, Kosten, et Koob 1998; Kathleen R. et al. 1998), elles montrent clairement que la prévalence élevée des troubles psychiatriques chez les usagers chroniques de cocaïne aggrave l'évolution de la dépendance à cette drogue (Hasin et al. 2002; Greenfield et al. 1998). En outre, les effets euphorisants de la cocaïne seraient plus prononcés chez les patients dépressifs, en comparaison des sujets non déprimés (Sofuoglu et al. 2001) et inciteraient à une plus grande consommation.

#### **IV. Implication thérapeutique du lien entre la dépression et l'addiction à la cocaïne**

Si la présence d'une addiction à la cocaïne chez les patients souffrant de dépression pose des problèmes théoriques de classification, elles posent surtout aux cliniciens de larges problèmes concernant la prise en charge médicale et l'orientation thérapeutique future. En effet, comme mentionné précédemment, il est difficile de distinguer les symptômes dépressifs transitoires lors des phases d'intoxication ou de sevrage à la cocaïne, des symptômes dépressifs persistants sans lien avec la consommation de drogue. De plus, les deux pathologies associées s'entretiennent et s'aggravent mutuellement. Quelle est la pathologie à traiter en premier ? Peut-on prendre en charge simultanément les différentes pathologies ? Quel cadre de soins est à privilégier ?

Tout d'abord, les cliniciens évitent de prescrire des médicaments psychotropes aux individus dépendants à la cocaïne, ce qui réduit le champ des possibilités thérapeutiques. Ensuite, l'absence de traitements pharmacologiques efficaces pour traiter l'addiction à la cocaïne incite les cliniciens à traiter le trouble dépressif et le troubles addictif avec les traitements antidépresseurs classiques.

De nombreuses études cliniques montrent une efficacité modeste, voire faible, des traitements antidépresseurs sur la prise de cocaïne et sur l'évolution de la dépendance à cette drogue

(Brady et Verduin 2005). En effet, la majorité des études montrent qu'un traitement antidépresseur chez les usagers chroniques de cocaïne allège peu les symptômes dépressifs et réduit faiblement la consommation de cocaïne (fluoxétine : Schmitz et al. 2001 et Cornelius et al. 1998; desipramine : McDowell et al. 2005; mirtazapine : Afshar et al. 2012). Malgré quelques études plus prometteuses qui montrent toutefois une certaine efficacité de la venlafaxine (D. M. McDowell et al. 2000) et de la nefazodone (Ciraulo et al. 2005) pour diminuer l'utilisation de cocaïne et l'envie de consommer, il apparaît clairement aujourd'hui que les traitements antidépresseurs ne sont pas adaptés pour les sujets dépressifs et dépendants à la cocaïne (Beaulieu et al. 2012).

## Chapitre 2 : La Dépression majeure

### I. Sémiologie

La dépression est une maladie psychiatrique complexe et hétérogène qui constitue l'un des troubles psychiatriques les plus fréquents. S'il existe différentes formes de la maladie (Axe I du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) – DSM IV, 1994) dont la dépression unipolaire - dite dépression majeure et la dépression bipolaire - dite maniaco-dépressive, nous parlerons dans ce manuscrit uniquement de dépression majeure.

Les dernières versions du DSM IV (1994) et du DSM V (2013) proposent de poser un diagnostic d'épisode dépressif majeur lorsque le patient présente depuis au moins deux semaines, au minimum cinq des symptômes décrits dans le **tableau 1** (issu du DSM IV) avec au moins la présence persistante soit d'une humeur dépressive soit d'une anhédonie. Si l'occurrence d'au moins un épisode dépressif permet de diagnostiquer la maladie, les patients généralement expérimentent plusieurs épisodes récurrents. La dépression est ainsi caractérisée par des troubles affectifs et motivationnels, mais aussi cognitifs avec une prédominance des pensées négatives, des problèmes d'attention, d'interprétation et également de mémoire (Mathews et MacLeod 2005).

Symptômes affectifs	Tristesse de l'humeur Irritabilité
Symptômes motivationnels	Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée (anhédonie)
Symptômes cognitifs	Sentiments de dévalorisation et de culpabilité injustifiés Diminution de l'aptitude à penser et à se concentrer Pensées récurrentes de mort ou de suicide
Symptômes somatiques et neurovégétatifs	Perte ou gain de poids ou d'appétit Troubles du sommeil Agitation ou ralentissement psychomoteur Fatigue ou baisse d'énergie

**Tableau 1 :** Critères diagnostiques de la dépression majeure selon le DSM IV

Il est intéressant de noter que la dépression est souvent associée à d'autres troubles psychiatriques de l'axe I du DSM IV. En effet, de nombreuses études cliniques et épidémiologiques montrent une très forte comorbidité entre la dépression et les troubles anxieux, l'addiction aux drogues, la schizophrénie et les troubles alimentaires

De nombreuses études cliniques montrent notamment une forte association entre la dépression et les troubles anxieux, en particulier l'anxiété généralisée (Gorman 1996; Pollack 2005). On considère habituellement que la dépression et l'anxiété sont des pathologies indépendantes mais dans la clinique, il est plutôt rare de trouver une pathologie strictement confinée à l'un des deux troubles. En effet, environ 30 à 50% des patients souffrant de dépression présenteraient des symptômes anxieux (Schaffer et al. 2012). Ces deux pathologies partagent des facteurs de risques et des symptômes communs, ce qui contribue sans doute à leur comorbidité. De plus, les traitements de ces pathologies sont parfois communs (antidépresseurs et thérapie cognitivo-comportementale).

Une forte comorbidité peut signifier que les troubles vont toujours de pair et dans ce cas, la question se pose de savoir si on peut considérer les symptômes dépressifs et anxieux comme émanant d'un seul et même trouble psychiatrique. Cela a donc conduit un groupe de travail, chargé de la révision du DSM IV, à proposer une catégorie à part entière pour les dépressions à composante anxieuse dans le DSM V (First 2011 ; Wakefield 2012). Toutefois, cette proposition n'a pas été retenue en raison du risque d'aboutir à un sur-diagnostic, en incluant dans cette catégorie des patients qui n'auraient pas répondu aux diagnostics d'anxiété pathologique et de dépression séparément (Batelaan et al. 2012).

## **II. Données épidémiologiques**

Sur la vie entière, on estime que 12% des hommes et 20% des femmes vivant aux Etats-Unis souffriront de dépression indépendamment de la catégorie socioprofessionnelle ou de l'âge (Belmaker et Agam 2008; H. U. Wittchen, Knäuper, et Kessler 1994). Des données épidémiologiques récentes rapportent une prévalence de l'épisode dépressif majeur sur la vie, de l'ordre de 17,8%. Le premier épisode dépressif apparaîtrait au début de l'âge adulte, en moyenne vers 30 ans, mais il peut survenir à n'importe quel âge.



Cependant, la dépression est plus courante chez la femme que chez l'homme (OMS, 2008) suggérant que les hormones ovariennes ou le sexe génétique constituent des facteurs de vulnérabilité de cette maladie.

La prévalence de la dépression est très variable selon les pays, probablement en raison des variations culturelles, d'exposition à des facteurs de risque distincts et des méthodologies variables d'échantillonnage (Wittchen et Jacobi 2005 ; OMS, 2012).

### **III. Prise en charge thérapeutique**

La prise en charge thérapeutique des patients souffrant de dépression dépend de la durée, de la sévérité et de la phénoménologie de la dépression. Elle concerne généralement, en première intention, l'utilisation de traitements pharmacologiques.

Les traitements pharmacologiques de la dépression (**tableau 2** adapté de Berton et Nestler 2006) sont basés, pour la majorité d'entre eux, sur l'augmentation aiguë de la disponibilité synaptique des monoamines (sérotonine 5-HT, noradrénaline NA et dopamine DA) et sont divisés en quatre grandes catégories : les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de 5-HT (SSRI), les inhibiteurs mixtes de la recapture de 5-HT et NA et les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO) (Coppen 1967). Ces traitements pharmacologiques agissent via trois principaux mécanismes d'action : l'inhibition de la recapture des monoamines, l'inhibition de leur dégradation, le blocage d'autorécepteurs contrôlant négativement l'activité des neurones monoaminergiques ou l'action directe sur les récepteurs post-synaptiques. Il existe enfin une autre classe d'antidépresseurs dits atypiques, dont le mécanisme d'action est plus complexe (Baumann 2007).

Même si la stimulation de la transmission monoaminergique est critique pour l'efficacité des antidépresseurs (Ruhé, Mason, et Schene 2007), ces traitements pharmacologiques induisent surtout à plus long terme, des neuro-adaptations cérébrales qui contribuent à leur efficacité thérapeutique (plasticité neuronale, neurogenèse hippocampique, induction de facteurs neurotrophiques...).

Type de traitement	Mode d'action	Exemples
<b>Traitements pharmacologiques</b>		
Antidépresseurs tricycliques	Inhibition de la recapture de NA et 5-HT	imipramine, chlomidamine, amitriptyline, nortriptyline, doxépine
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de 5-HT	Blocage de la recapture de 5-HT	citalopram, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline, fluvoxamine
Inhibiteurs mixtes de la recapture de NA et 5-HT	Blocage de la recapture de NA et 5-HT	venlafaxine, minalcipram, duloxétine
Inhibiteurs des monoamines oxydases	Inhibition de la MAO-A	moclobémide, iproniazide
Antidépresseurs atypiques	Mécanismes d'action variables	miansérine, mirtazapine, tianeptine, agomélatine
<b>Traitements non pharmacologiques</b>		
Electro-convulsivothérapie	Stimulation crânienne électrique - Ralentissement du rythme cérébral et modulations neurochimiques et hormonales	
Stimulation magnétique transcrânienne	Rétablissement des anomalies cérébrales fonctionnelles	Stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral gauche et inhibition du cortex préfrontal dorsolatéral droit ou de la région sub-orbitaire
Stimulation du nerf vague	Mécanismes d'action probable : diminution de l'activité métabolique de l'amygdale, de l'hippocampe et du cortex cingulaire subgénéral	
Psychothérapies	Mécanismes d'action incertains	Thérapie cognitivo-comportementale, thérapie interpersonnelle
Stimulation cérébrale profonde (DBS)	Inhibition des neurones à proximité du site de stimulation et/ou excitation des fibres de passage environnantes	Cortex cingulaire subgénéral, noyau accumbens, pédoncule thalamique inférieur, habénula latérale

**Tableau 2 : Traitements actuels de la dépression**

Pours les cas de dépression sévères, la psychothérapie est rendue difficile du fait du handicap lié notamment aux troubles cognitifs et motivationnels. La psychothérapie est plutôt recommandée, dans les cas de dépression légère à modérée ou en complément des traitements pharmacologiques, pour soulager la souffrance psychique majeure en lien avec l'histoire et l'environnement du patient (Spijker et al. 2013). Le patient dépressif a en effet tendance à devenir moins objectif et à s'évaluer, ainsi que son environnement et le futur, de façon négative et pessimiste. Les sentiments de dévalorisation et d'échec se développent généralement tôt dans l'enfance à partir d'expériences personnelles et de l'influence de

l'environnement familial. La psychothérapie permet ainsi de cerner certaines des causes de la dépression, afin de modifier les pensées et comportements à l'origine des épisodes dépressifs.

Malgré un délai de plusieurs semaines nécessaire à l'apparition des effets thérapeutiques, les traitements pharmacologiques associée à la psychothérapie permettent généralement une amélioration des symptômes dépressifs chez la moitié des patients, et produisent une rémission chez un tiers d'entre eux. Cependant, en cas d'échec thérapeutique, des thérapies plus invasives sont proposées aux patients souffrant de dépression telles que la thérapie électro-convulsive, la stimulation magnétique transcrânienne, la stimulation du nerf vague et la stimulation cérébrale profonde (**tableau 2**). Cette dernière constitue une stratégie prometteuse pour les cas de dépressions sévères et résistantes à tout traitement pharmacologique (Anderson et al. 2012).

La stimulation cérébrale profonde (*DBS-Deep Brain Stimulation*) est une méthode invasive consistant à implanter chirurgicalement dans le cerveau des électrodes, connectées à un boîtier sous la peau et délivrant un courant électrique de faible intensité dans certaines structures neuro-anatomiques spécifiques. Cette méthode, utilisée pour la première fois par Mayberg et al. (2005), a montré un effet antidépresseur immédiat et réversible de la stimulation cérébrale profonde du cortex cingulaire subgénéral (aire Cg25) chez les patients résistants aux traitements existants ( Mayberg et al. 2005; Lozano et al. 2008). Cette technique a ensuite été étendue à d'autres structures cérébrales telles que le noyau accumbens (Schlaepfer et al. 2008; Bewernick et al. 2010), le pédoncule thalamique inférieur (Jiménez et al. 2005) et l'habénula latérale (Sartorius et al. 2010). Elle s'est montrée efficace pour le traitement des dépressions sévères et résistantes à tout traitement pharmacologique malgré la faible compréhension des bases neurobiologiques sous-tendant son efficacité thérapeutique (Anderson et al. 2012), et elle présente l'avantage d'engendrer peu d'effets secondaires contrairement aux autres thérapies invasives citées précédemment.

#### **IV. Physiopathologie de la dépression**

On ne connaît toujours pas à ce jour les causes de la dépression, même s'il existe plusieurs facteurs de risque génétiques ou environnementaux identifiés dans l'émergence et l'évolution des symptômes dépressifs. Ce paragraphe vise à résumer les hypothèses neurobiologiques et

les bio-marqueurs candidats de la dépression, découlant des études cliniques génétiques, neurochimiques et de neuro-imagerie.

### **(1) Les facteurs de risque**

La dépression constitue une pathologie multifactorielle résultant d'une interaction complexe entre des facteurs d'ordre génétique, environnemental et des traits particuliers de personnalité. Des travaux récents montrent, par exemple, que les événements difficiles et traumatisants dès l'enfance interagissent avec les facteurs génétiques pour accroître la susceptibilité à la dépression, en particulier avec le polymorphisme du transporteur de la sérotonine (Caspi et al. 2003). L'impact de l'interaction entre gènes et facteurs environnementaux pourrait être sous-tendu par des modifications épi-génétiques de l'ADN (Heim et Binder 2012).

L'origine génétique des troubles dépressifs a été déterminée à partir d'études familiales privilégiant les comparaisons d'individus partageant un lien génétique. Plusieurs types de comparaison sont généralement effectués : sur les membres d'une même famille partageant un lien familial direct ; sur des jumeaux mono- et di-zygotes partageant le même génotype ou la moitié, et un environnement jugé commun, et dans les situations d'adoption où la comparaison peut porter sur deux jumeaux séparés, partageant le même génotype mais pas le même environnement, ou sur une personne adoptée et les membres de sa fratrie, ne partageant cette fois que l'environnement. Les résultats de ces différentes études tendent à montrer une part héritable de 38 à 42% dans le trouble dépressif majeur, avec un taux similaire chez les hommes et les femmes (Mitjans et Arias 2012).

Les études d'associations pan-génomiques révèlent un polymorphisme génétique impliqué dans la vulnérabilité individuelle à développer une dépression, celui d'un transporteur neuronal d'acides aminés (SLC6A15) (Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium et al. 2013).

Toutefois, la dépression est une pathologie hétérogène, ce qui affecte la reproductibilité et la généralisation des résultats des analyses pan-génomiques et peut expliquer l'absence de résultats consensuels sur les gènes impliqués dans la physiopathologie de la dépression. La

dépression n'est pas la conséquence du dysfonctionnement d'un gène majeur, mais d'une association complexe de plusieurs gènes de susceptibilité qui contribueraient à l'apparition d'altérations biochimiques et neuronales susceptibles d'augmenter la sensibilité de l'individu aux facteurs de risque environnementaux de cette pathologie (Kendler et Prescott 1999 ; Northoff 2013).

D'autres études ont adopté une démarche *a priori* en se focalisant sur les gènes liés à la fonction sérotoninergique, et ont ainsi montré un lien fort entre le gène du transporteur de la sérotonine et cette pathologie. Un polymorphisme fonctionnel de la région promotrice du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) a en effet été décrit chez l'homme (SLC6A4), conduisant, suivant l'inclusion ou non de 44 paires de bases, à une variante courte ou longue de la région polymorphique du 5-HTTLPR (Lesch et al. 1994). La variante courte, associée à une activité transcriptionnelle réduite (se traduisant par une diminution de l'expression du transporteur et donc une baisse de la recapture de 5-HT) semble augmenter, chez certains individus, le risque de développer une dépression (Serretti, Artioli, et Quartesan 2005; Canli et Lesch 2007; Murphy et Lesch 2008).

D'autres gènes de susceptibilité ont été proposés (López-León et al. 2008) : le transporteur de la dopamine, la sous-unité  $\beta$  des protéines G et deux enzymes de métabolisation des folates.

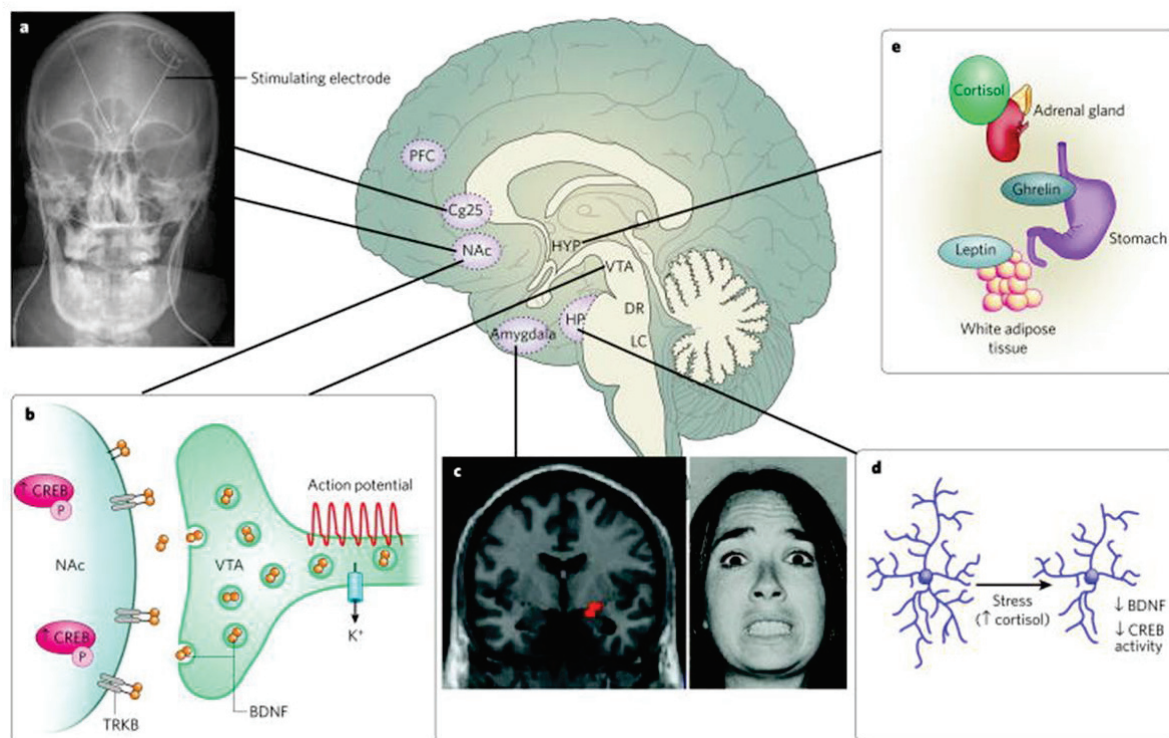
Certains facteurs de risque environnementaux, plus particulièrement la confrontation à des expériences difficiles ou traumatisantes dès les phases précoces du développement de l'enfant jusqu'à l'âge adulte (abus sexuels, violence, négligence parentale...) semblent prédisposer au développement d'une dépression à l'âge adulte (Keller 1997; Kessler et al. 1997; Kendler et Karkowski-Shuman 1997).

Enfin, certaines caractéristiques de la personnalité qui existaient avant le déclenchement d'un épisode dépressif peuvent rendre un individu plus vulnérable au développement d'une dépression : l'introversion, le manque d'assertivité, le manque de cohérence interne, la mauvaise qualité des contacts sociaux, la dépendance, la tendance aux tracas et aux obsessions, et enfin le pessimisme (Akiskal, Hirschfeld, et Yerevanian 1983).

## (2) Neurobiologie

### (i) *La complexité de la physiopathologie de la dépression*

Dans deux revues récentes, Krishnan et Nestler (2008, 2010) proposent de résumer l'état actuel des connaissances sur les mécanismes neurobiologiques potentiellement impliqués dans la dépression, en se basant sur les données de neuro-imageries structurales et fonctionnelles obtenues chez l'homme, et sur les dysfonctionnements cellulaires et moléculaires observés sur des tissus humains en *post-mortem* et chez l'animal.



**Figure 2 :** Schéma récapitulant les principaux dysfonctionnements neurobiologiques relevés chez les patients souffrant de dépression ou chez les animaux modélisant cette pathologie (Krishnan et Nestler 2008)

Il est basé sur les observations suivantes :

- (a) La stimulation cérébrale profonde du cortex cingulaire antérieur subgénual (Cg25) ou du noyau accumbens (NAc) a un effet antidépresseur chez les patients dépressifs résistants à tous les traitements (non-) pharmacologiques.
- (b) L'augmentation de la libération de BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) dans le système dopaminergique mésolimbique sous-tend la vulnérabilité au stress, probablement via l'activation du facteur de transcription CREB (cAMP Response Element Binding).

- (c) *Les études d'imagerie fonctionnelle chez l'homme montrent une forte réactivité de l'amygdale aux stimuli émotionnels négatifs, et confirment le rôle éminent de cette structure dans la physiopathologie de la dépression.*
- (d) *Le stress réduit la concentration de facteurs neurotrophiques comme le BDNF et la neurogenèse hippocampique, en partie via l'augmentation du taux de cortisol et la diminution de l'activité transcriptionnelle de CREB.*
- (e) *La dépression s'accompagne de la libération périphérique d'hormones comme la ghréline et la leptine qui agissent sur l'hypothalamus et les régions limbiques (hippocampe, Aire Tegmentale Ventrale, Noyau Accumbens).*

**(ii) Anomalies cérébrales observées chez les patients dépressifs**

De nombreuses régions cérébrales régulant les émotions, la récompense et les fonctions cognitives semblent impliquées dans la physiopathologie de la dépression. Les anomalies cérébrales retrouvées chez les patients souffrant de dépression ont été découvertes par des études réalisées en neuro-imagerie structurale et fonctionnelle, et complétées par l'analyse des altérations cellulaires et moléculaires découvertes en *post-mortem* (voir pour revue Russo et Nestler 2013). Les données concernant les anomalies observées au niveau du cortex cingulaire antérieur subgénual et de l'hippocampe chez les patients dépressifs sont généralement consensuelles, ce qui n'est toujours pas le cas des données sur l'amygdale et le noyau accumbens.

Une diminution du volume cérébral du cortex préfrontal est observée chez les individus dépressifs, en particulier au niveau du **cortex cingulaire antérieur subgénual** (aire Cg25 de Broadmann) (Drevets et al. 1997), qui semble associée à une perte consécutive de cellules gliales et non à une perte de neurones (Ongur et al. 1998). De pair avec ces altérations structurales, des études montrent une forte activité hémodynamique basale de l'aire Cg25 chez ces patients (Mayberg 2009), corrélée à la sévérité des symptômes dépressifs ; l'hyperactivité hémodynamique de l'aire Cg25 est rétablie après un traitement antidépresseur ( Mayberg et al. 2000 ; Holthoff et al. 2004) et après la stimulation cérébrale profonde de cette structure (Helen S Mayberg et al. 2005), ce qui suggère l'importance du cortex cingulaire antérieur subgénual dans la physiopathologie de la dépression.

Une diminution du volume cérébral de l'**hippocampe** est également observée chez les patients dépressifs, et corrélée aux symptômes cognitifs de la dépression (Sheline 2003) ; celle-ci pourrait être expliquée par une diminution de la neurogenèse hippocampique et de la sécrétion de facteurs neurotrophiques, mais également par une perte de la glie (Czeh et Lucassen 2007 ; Price et Drevets 2010).

Enfin, si la littérature ne permet pas de déterminer de façon consensuelle s'il existe réellement une diminution du volume de l'amygdale et du noyau accumbens chez les patients souffrant de dépression (voir pour revue Russo et Nestler 2013), des études rapportent une forte activité basale de l'**amygdale** (Sheline et al. 2001) corrélée avec la sévérité des symptômes dépressifs (Drevets 2001), et une réactivité élevée de cette structure en réponse à des stimuli émotionnels négatifs (Sheline et al. 2001; Siegle et al. 2007). A l'inverse, les études montrent une réponse hémodynamique plus faible du **noyau accumbens** chez les patients souffrant de dépression, en réponse à différentes tâches basées sur la récompense (voir pour revue Russo et Nestler 2013), cette diminution est, de façon intéressante, corrélée avec le degré d'anhédonie (Hasler et al. 2008). L'activité hémodynamique de cette structure est rétablie après la stimulation cérébrale profonde (Schlaepfer et al. 2008).

Il est intéressant de constater que le cortex cingulaire antérieur subgénéral possède de nombreuses connexions anatomiques, parfois réciproques, avec les régions limbiques dont le fonctionnement est altéré chez les patients dépressifs, ce qui suggère que le déséquilibre fonctionnel au sein du réseau fronto-striato-limbique impliqué, entre autres, dans le contrôle des processus cognitifs, émotionnels et dans la récompense, pourrait contribuer aux dysfonctionnements dans le traitement et la régulation des émotions chez les patients souffrant de dépression.

### *(iii) Les hypothèses des mécanismes moléculaires impliqués dans la physiopathologie de la dépression*

Il semblerait que, d'un point de vue biochimique, l'altération de la neurotransmission mono-aminergique, le dysfonctionnement de l'axe HPA (axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien) et les neuro-plasticités induites par le stress, contribuent fortement au développement de la dépression (Raison, Capuron, et Miller 2006).



Beaucoup d'études se sont focalisés, initialement, sur l'implication de la neurotransmission monoaminergique dans la physiopathologie de la dépression (Belmaker et Agam 2008) grâce à la découverte de traitements antidépresseurs efficaces, dont le mode d'action est d'augmenter la disponibilité synaptique en 5-HT et en NA. Toutefois, la littérature montre actuellement que le rétablissement des neurotransmissions sérotoninergique et noradrénergique chez les patients souffrant de dépression ne constitue que la première étape sous-tendant l'efficacité thérapeutique des antidépresseurs, qui font en outre intervenir d'autres mécanismes moléculaires (Hirschfeld 2000).

Par ailleurs, il est étonnant que l'implication de la neurotransmission dopaminergique dans la physiopathologie de la dépression n'ait pas reçue autant d'attention que les transmissions sérotoninergique et noradrénergique. En effet, l'anhédonie, qui constitue le symptôme principal de la dépression, est sous-tendue par une diminution de la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens (Tremblay et al. 2005 ; Bewernick et al. 2010).

De nombreuses données montrent également que la dépression est fréquemment associée à une hyperactivité de l'axe HPA et à un déficit de son rétrocontrôle négatif. Des études cliniques chez des patients souffrant de dépression mettent en évidence des concentrations élevées de glucocorticoïdes plasmatiques (Rubin et al. 1987) et d'hormone corticotrope dans le liquide céphalo-rachidien (Nemeroff et Evans 1984; Raadsheer et al. 1994). L'administration d'un glucocorticoïde de synthèse, la dexaméthasone, permet de mettre en évidence une altération du rétrocontrôle négatif de l'axe HPA chez les patients dépressifs ; en effet, chez un sujet sain, ce glucocorticoïde de synthèse produit une diminution des hormones du stress, un effet qui est absent chez les patients dépressifs (Rush et al. 1996).

Enfin, un rôle important est attribué, actuellement, aux neuroplasticités induites par le stress, parmi lesquelles la réduction des facteurs neurotrophiques tels que le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) semblerait particulièrement impliqué dans la physiopathologie de la dépression (voir Chapitre 5).

## Chapitre 3 : L'addiction à la cocaïne

### I. Sémiologie

L'addiction constitue un processus complexe d'installation progressive. Selon le DSM IV, trois types de consommations de substances psychoactives sont définies : l'usage, l'abus et l'addiction.

Lors des premières consommations, la cocaïne est généralement utilisée à titre récréatif. L'usage de cocaïne est défini comme une consommation occasionnelle qui n'entraîne ni complications somatiques ni dommages physiques. La rapidité des effets de la cocaïne dépend de la voie d'administration (inhalation, injection par voie intraveineuse, fumée...), et les effets ressentis varient selon les individus mais également selon la dose administrée. La cocaïne produit un bref effet de plaisir et d'effets stimulants ressemblant à un tableau clinique d'allure maniaque (euphorie, sensation de bien-être, augmentation d'énergie, idées de grandeurs...) (Karila et al. 2012).

L'abus de cocaïne intervient lors d'un usage plus régulier et entraîne des conséquences psychoaffectives et sociales néfastes sur la vie de l'individu. Les prises répétées de drogue n'aboutissent que dans 10 à 30 % des cas à une perte de contrôle de la consommation provoquant l'installation d'une dépendance (Hyman et Malenka 2001). Celle-ci se caractérise par une compulsion de recherche et de prise de drogue, une perte de la capacité à contrôler sa consommation, et l'émergence d'un état émotionnel négatif (par exemple symptômes d'anxiété, d'irritabilité...) lors du sevrage, c'est-à-dire lorsque la drogue n'est pas disponible (Koob et al. 2004). Le problème majeur de l'addiction est, qu'une fois installée, elle prend un caractère chronique puisque, même après de longues périodes d'abstinence, les phénomènes de rechute sont fréquentes, et souvent induites par la confrontation au contexte de consommation de la drogue (lieux, activités, entourage...) (Childress, McLellan, et O'Brien 1986).

Par ailleurs, la dépendance s'accompagne d'une augmentation du risque de complications cardiovasculaires (syndrome coronarien aigu, troubles du rythme cardiaque...), neurologiques

(convulsions, accident vasculaire cérébral...), infectieuses ou psychiatriques (attaques de panique, dépression, paranoïa...) (Karila et al. 2012).

Compulsion de recherche et de prise de drogue	Désir puissant, compulsif et irrésistible d'utilisation d'une substance psycho-active (« craving »)
	Beaucoup de temps consacré à des activités nécessaires pour obtenir ou utiliser la substance, ou récupérer des effets de la substance
	Abandon ou réduction des activités sociales, professionnelles ou des loisirs, à cause de l'utilisation de la substance
Perte de contrôle de la capacité à contrôler sa consommation	Substance prise en quantité plus importante ou pendant une période plus longue que prévue
	Utilisation de la substance malgré la prise de conscience des problèmes psychologiques ou physiques persistants ou récurrents, susceptibles d'avoir été causés ou exacerbés par la substance
Phénomène de tolérance	Besoin de quantités plus importantes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
	Effets notablement réduits en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance
Emergence d'un état émotionnel négatif quand la drogue n'est pas disponible	Syndrome de sevrage caractéristique de la substance
	La même substance (ou une substance proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

**Tableau 3 : Critères diagnostiques de l'addiction selon le DSMIV et le CIM-10**

Les critères diagnostiques de l'addiction ont été proposés par le DSM IV (1994) et le CIM-10 (Classement International des Maladies et problèmes de santé connexes, 1992) ; ils la définissent comme un mode d'utilisation inadapté d'une substance psycho-active conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance clinique, caractérisés par la présence de 3 ou plus des manifestations décrites dans le **tableau 3** (sur une période de 12 mois). La psychopathologie de l'addiction est en outre caractérisée par un désir irrésistible, mieux

défini sous le terme de compulsion (en anglais « craving »), qui correspond à une composante positive, la recherche de plaisir, et une composante négative, le malaise lié au manque ou la peur de la survenue des symptômes de sevrage.

Dans la cinquième édition du DSM (DSM V), les diagnostics d' « abus de substance » et de « dépendance à une substance » sont fusionnés en un seul diagnostic intitulé « trouble d'utilisation de substances » (Hasin et al. 2013). Cette décision s'appuie sur l'observation que les spectres de gravité des critères d'abus et de dépendance se recouvrent en grande partie. L'introduction d'un continuum dans le degré de sévérité des symptômes se rapproche des réalités cliniques et permet de distinguer les conduites addictives légères, modérées et sévères selon le nombre de critères diagnostiqués.

## **II. Données épidémiologiques**

L'addiction aux drogues représente, dans un grand nombre de pays, un véritable problème de santé publique. Le dernier rapport de l'OFDT (2013) souligne la consommation élevée de drogues illicites dans la population française, avec 13.4 millions d'expérimentateurs de cannabis et 1.5 millions d'expérimentateurs de cocaïne parmi les 11-75 ans.

La cocaïne est devenue, en l'espace de quelques années, la drogue illicite la plus consommée après le cannabis et elle constitue l'une des drogues les plus addictogènes. L'usage de cocaïne a globalement augmenté en France, ces dernières années, en raison d'une saturation du marché nord-américain, de nouvelles filières d'exportation, une baisse du prix du gramme, et une image moins stigmatisante que les autres drogues comme les opiacés par exemple (Karila et al. 2012).

## **III. Prise en charge thérapeutique**

Malgré les données de plus en plus nombreuses et précises sur les bases psychiatriques et neurobiologiques de l'addiction, les thérapies efficaces pour lutter contre l'addiction aux drogues sont encore largement manquantes (O'Brien 2005).

Aucune pharmacothérapie n'a été validée pour le traitement de la dépendance à la cocaïne ; toutefois, de nombreuses pistes pharmacologiques ont émergé au regard des avancées en neurobiologie et en imagerie cérébrale. Une attention particulière doit être cependant portée sur la différence entre la prise en charge du sevrage et le traitement d'entretien et de maintien de l'abstinence. Laurent Karila et al. (2013) résume les différentes approches thérapeutiques proposées actuellement pour le traitement des sujets dépendants à la cocaïne, lors des phases de sevrage et en prévention de la rechute. Parmi les agents thérapeutiques prometteurs, la N-acétyl cystéine réduit les symptômes de sevrage et le craving chez les sujets dépendants à la cocaïne (LaRowe et al. 2007; Amen et al. 2011) ; le topiramate (Reis et al. 2008; B. A. Johnson et al. 2013) et le disulfiram (Laurent Karila et Reynaud 2009) réduisent le craving et favorisent la maintien de l'abstinence.

Par ailleurs, l'absence de traitement pharmacologique de la dépendance à la cocaïne, ayant fait l'objet d'une validation par les autorités de santé, a incité à une prise en charge thérapeutique plus individuelle et pluridisciplinaire. Dans l'idéal, cette prise en charge thérapeutique comprend : un accompagnement par la psychothérapie afin identifier les problèmes à l'origine de la dépendance à la cocaïne, notamment les circonstances, les moments, les lieux de l'usage et les raisons cognitives et émotionnelles de la consommation ; un accompagnement psychologique global (accompagnement socio-éducatif, groupes de parole ou d'entraide, réinsertion professionnelle...) ; la prise en compte des comorbidités addictives et/ou psychiatriques ; et enfin la construction d'un projet thérapeutique visant l'abstinence et la prévention de la rechute.

## **IV. Physiopathologie de l'addiction à la cocaïne**

### **(1) Les facteurs de risque**

Comme nous l'avons introduit précédemment, seul un faible pourcentage d'usagers de cocaïne développe un comportement compulsif de recherche et de prise de drogue, caractéristique de l'addiction. Cette différence de vulnérabilité face à l'addiction résulterait d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques, environnementaux et des traits particuliers de personnalité (Kreek et al. 2005).

L'identification des gènes ainsi que des associations géniques impliqués dans la vulnérabilité à l'addiction à la cocaïne pourraient faciliter le traitement de cette pathologie (Terwilliger et Weiss 1998). Sa composante héréditaire est bien établie, bien que peu de polymorphismes génétiques à l'origine de la vulnérabilité individuelle à développer un trouble addictif aient été identifiés par les études pan-génomiques (Hall et al. 2013). L'addiction est une pathologie polygénique et il semblerait que l'association complexe de plusieurs variations polymorphiques ne contribuent que très modestement à la vulnérabilité individuelle à l'addiction à la cocaïne (Rutter 2006).

Il est établi que la cocaïne induit des modifications transcriptionnelles de certains gènes impliqués dans les mécanismes neurobiologiques de la drogue, notamment au sein du système dopaminergique ; en particulier, les variations alléliques du transporteur de la dopamine (DAT) (Guindalini et al. 2006), du récepteur dopaminergique D2 (DRD2) (Comings et al. 1994 ; Noble et al. 1993) et du récepteur dopaminergique D3 (DRD3) (Comings et al. 1999) expliqueraient, en partie, la réponse subjective à la cocaïne et augmenteraient, de façon très modeste, le risque de développer une addiction à cette drogue (Hart, de Wit, et Palmer 2012).

Par ailleurs, le polymorphisme fonctionnel de la région promotrice du gène de la prodynorphine (Chen et al. 2002; Dahl et al. 2005), du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) (Cao, Hudziak, et Li 2013), et du BDNF (Jiang et al. 2009) pourraient également favoriser le développement d'une addiction à la cocaïne (voir pour revue Volkow et Baler 2013). Il est intéressant de constater que ces deux dernières variations polymorphiques interviennent sur des gènes de susceptibilité aux pathologies psychiatriques telles que la dépression et l'anxiété ; ces données sont donc en faveur d'un fondement génétique de la comorbidité des troubles psychiatriques et addictifs.

L'influence des gènes dans la vulnérabilité aux conduites addictives implique un rôle partagé des facteurs génétiques et environnementaux. Les facteurs environnementaux négatifs (vie familiale déstructurée, niveau socio-économique faible, difficultés scolaires...) sont largement en cause dans l'initiation de la prise de cocaïne (facilité d'accès au produit, mode de vie...) et la vulnérabilité à l'addiction à cette drogue psychostimulante (J. R. Davis et Tunks 1990).

Une importance particulière est donnée aujourd'hui aux mécanismes de régulation épigénétique dans la vulnérabilité à l'addiction à la cocaïne (Maze et Nestler 2011). L'épigénétique peut être définie comme un remodelage local de la chromatine entraînant des modifications fonctionnelles de l'ADN, sans altération de sa séquence. Les modifications épigénétiques sont le plus souvent régulées par la méthylation de l'ADN, l'acétylation et la méthylation des histones, qui sont habituellement respectivement associées à la répression et l'activation de la transcription génique. Les mécanismes épigénétiques pourraient constituer l'explication manquante aux interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux (Eric J Nestler 2013). En effet, les facteurs environnementaux tels que la prise de drogue, le stress..., en agissant par le biais de ces mécanismes de régulation épigénétique, pourraient modifier la vulnérabilité d'un individu aux drogues (Nielsen et al. 2012).

Enfin, la vulnérabilité à l'addiction est sous-tendue par des traits de personnalité pathologiques telles que la recherche de sensations et d'expériences nouvelles, la désinhibition, la susceptibilité à l'ennui mais également l'impulsivité (de Wit 2009; Ersche et al. 2010).

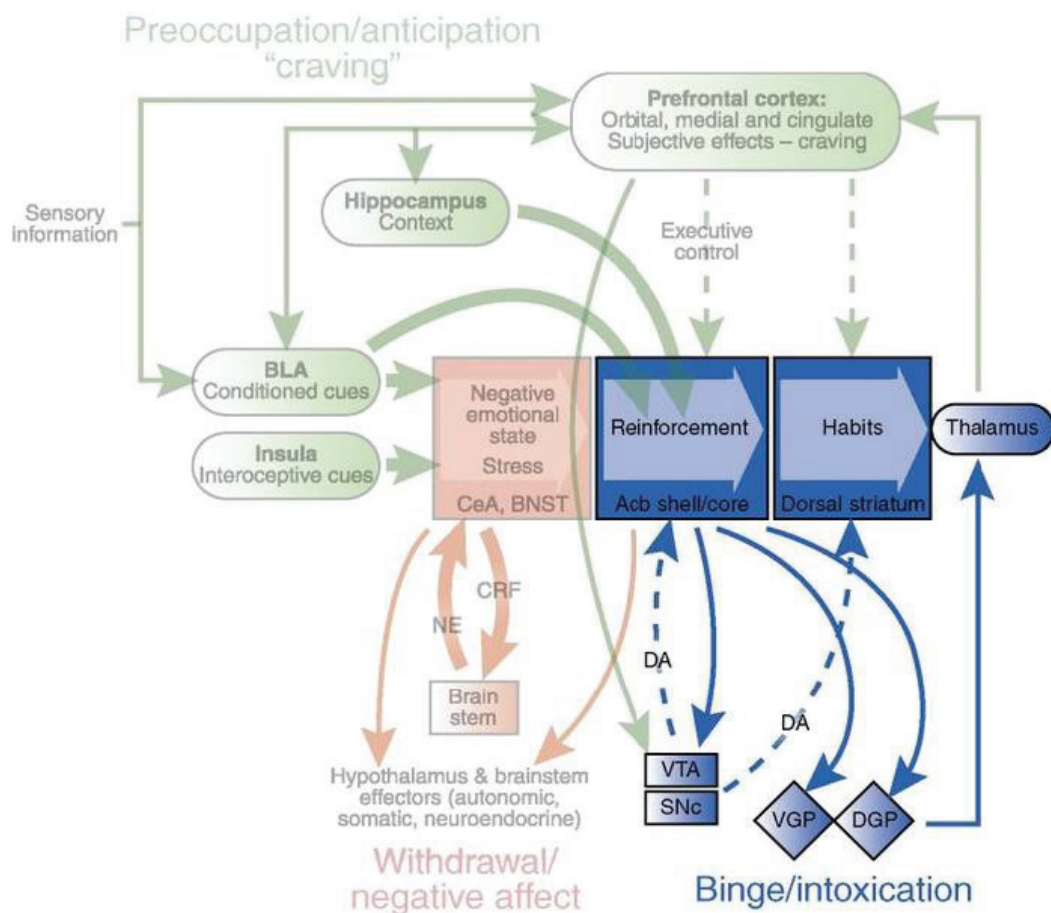
## (2) Neurobiologie

### (i) *Les circuits sous-tendant le processus de l'addiction*

Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'addiction est un processus complexe et dynamique s'articulant autour de trois grandes phases qui interagissent entre elles : les **propriétés renforçantes de la drogue** ; l'**état émotionnel négatif** engendré par un malaise lié au manque ou la peur de la survenue des symptômes de sevrage ; et la **recherche compulsive de drogue** lié à un désir irrésistible de consommer. L'évolution de la consommation de drogue, de la prise récréative consciente à la recherche compulsive, serait alors sous-tendue par la mise en place de neuro-adaptations au sein des circuits neuronaux intervenant dans chacune des trois étapes de ce cycle, aboutissant à une perte de contrôle du comportement chez l'individu vulnérable. À ce stade, les décisions prises par le patient ne seraient plus guidées par la volonté de consommer la substance, mais dépendraient d'une automatisation de son comportement et seraient influencées par les indices contextuels qu'il a associés à la prise de drogue.

La revue de Koob et Volkow 2010 propose de résumer l'état actuel des connaissances sur les mécanismes neurobiologiques impliqués dans la transition de l'usage occasionnel de drogue à l'addiction, en intégrant à la fois les données obtenues chez l'homme et dans les modèles animaux. Cette revue met l'accent sur les circuits cérébraux engagés dans les différentes étapes du cycle de l'addiction, et sur les neuro-adaptations qui se mettent en place à leur niveau pour entraîner cet état pathologique qu'est l'addiction.

L'identification du circuit de la récompense a largement permis la compréhension des substrats neurobiologiques sous-tendant les effets aigus des drogues (**Figure 3**).



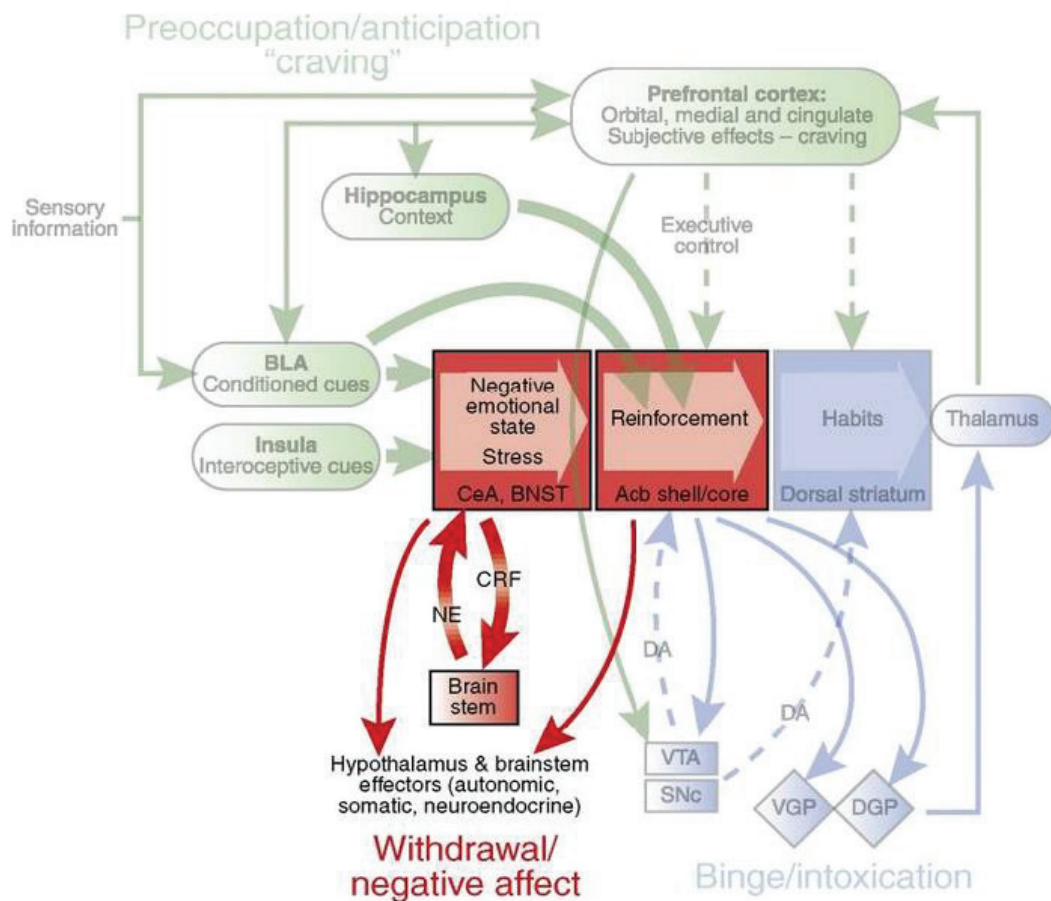
**Figure 3 : Représentation schématique des substrats neurobiologiques sous-tendant les propriétés renforçantes de la cocaïne**

*Le circuit sous-tendant les propriétés renforçantes de la cocaïne comprend des projections dopaminergiques de l'ATV au NAC, et du NAC au pallidum ventral. Le striatum dorsal, qui possède un rôle mineur dans le renforcement lié à la drogue, contribue à la mise en place des habitudes de recherche et de prise compulsives de drogue.*



**Les effets renforçants des prises initiales de cocaïne (binge/intoxication),** sont sous-tendus par une activation de la neurotransmission dopaminergique de la voie aire tegmentale ventrale (ATV)- noyau accumbens (NAC). Chez l'homme, les études réalisées en TEP (tomographie par émission de positrons) montrent que l'amplitude de la libération de dopamine dans le NAC est corrélée à l'intensité des effets de la cocaïne (euphorie, « high »). Au-delà des effets renforçants, la libération de dopamine dans le NAC joue un rôle crucial dans l'attribution de la saillance des indices contextuels associés à la drogue (Robinson et Berridge 1993).

La période qui suit la consommation de drogue se caractérise généralement par un **état émotionnel négatif (withdrawal/negative affect)** (Figure 4) avec des symptômes tels que l'irritabilité, la dysphorie et l'anxiété.

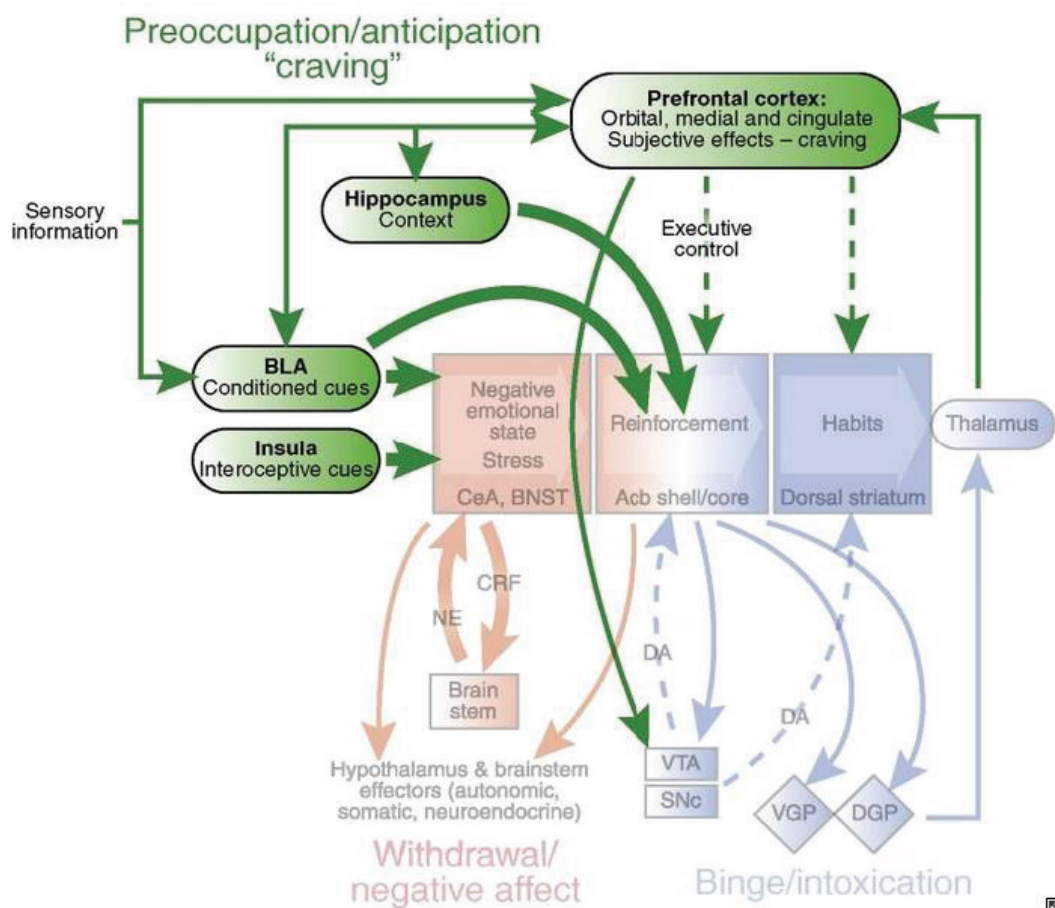


**Figure 4:** Représentation schématique des substrats neurobiologiques sous-tendant l'état émotionnel négatif lors du sevrage

Ce circuit comprend des projections de l'amygdale étendue vers le tronc cérébral et l'hypothalamus, qui sont responsables de la libération de neurotransmetteurs et de peptides impliqués dans le stress et dans l'apparition des symptômes négatifs lors de l'arrêt de la prise de cocaïne.

Cette phase engage l'amygdale étendue (amygdale centrale, BNST, NAC shell), l'hypothalamus et le système nerveux autonome ainsi que la libération de neurotransmetteurs et de peptides impliqués dans le stress.

Enfin, la **recherche et la prise compulsive de cocaïne** (*preoccupation/anticipation* « *craving* ») (**figure 5**) reposent sur le recrutement de l'amygdale et de l'hippocampe dans le rappel des propriétés interoceptives de la drogue et des informations contextuelles qui lui sont associées. Elles reposent également sur l'engagement du cortex préfrontal dont le fonctionnement est altéré, à la fois dans son rôle de contrôleur des fonctions exécutives, que dans son rôle d'équilibre entre les effets néfastes vs renforçants de la cocaïne pour produire un comportement adapté.



**Figure 5 :** Représentation schématique des substrats neurobiologiques impliqués dans la recherche et la prise compulsive de drogue

Cette étape implique le traitement des stimuli conditionnés par la BLA et le traitement des informations contextuelles par l'hippocampe. Le cortex préfrontal a un rôle de contrôle exécutif, d'inhibition de l'action et de prise de décision, et intervient dans la recherche des effets subjectifs de la drogue.

De nombreuses neuro-adaptations se mettent en place séquentiellement dans ces différents circuits cérébraux qui fonctionnent de façon coopérative, et favorisent la recherche et la prise compulsive de cocaïne, caractéristiques de l'addiction.

L'exposition répétée à la cocaïne entraîne, en effet, des neuro-adaptations durables, autant au niveau synaptique (renforcement de la neurotransmission glutamatergique au niveau du circuit ATV-NAC potentialisant de la libération de dopamine...) que morphologique (augmentation de l'arborescence dendritique, de l'excitabilité des neurones, modification de la densité synaptique...) dans les différentes structures « relais » de ces réseaux neuronaux impliqués dans le cycle de l'addiction (Stuber et al. 2010). Ces neuro-adaptations entraînent une réorganisation fonctionnelle de ces circuits, à l'origine de la forte valeur motivationnelle attribuée aux indices contextuels associés à la drogue et de l'incapacité à inhiber les réponses compulsives associées à la drogue.

## **(ii) *Anomalies cérébrales retrouvées chez les individus dépendants à la cocaïne***

Comme nous venons de le voir, l'addiction à la cocaïne s'accompagne d'altérations morphologiques et fonctionnelles dans des régions cérébrales impliquées non seulement dans la récompense, mais également dans la mémoire (formation des habitudes, réponses conditionnées), la motivation et les fonctions exécutives telles que le contrôle inhibiteur, la prise de décision et l'attribution de la saillance des indices contextuels associés à la drogue.

Les études réalisées en neuro-imagerie chez les usagers chroniques de cocaïne révèlent une diminution de volume du cortex préfrontal ventro-médian, de l'amygdale et du noyau accumbens (voir pour revue Mackey et Paulus 2013). De façon intéressante, Liu et al. (1998) montrent une corrélation négative entre la diminution du volume du cortex préfrontal et la durée de la prise de cocaïne, ce qui suggère que l'altération du volume du cortex préfrontal est la conséquence, en partie, de l'exposition répétée à la drogue.

Les études en imagerie fonctionnelle par TEP conduites chez les usagers chroniques de cocaïne, en période d'abstinence, montrent une diminution de la libération de dopamine et du taux de récepteurs dopaminergiques D2 dans le striatum dorsal et le noyau accumbens (voir pour revue Volkow et al. 2011). La réduction de la neurotransmission dopaminergique dans

l'ensemble du striatum pourrait contribuer à l'anhédonie et à l'état amotivationnel observé lors du sevrage.

Ces études révèlent, par ailleurs, une réduction de l'activité basale des régions impliquées dans l'attribution de la saillance des indices associés à la drogue (cortex orbitofrontal) et dans le contrôle inhibiteur (cortex cingulaire antérieur et cortex préfrontal dorso-latéral) (voir pour revue Volkow et al. 2011). Par contre, lors de l'exposition à la drogue ou aux indices associés à sa consommation qui suscitent une envie irrépressible de consommer, les études montrent une réactivité accrue du cortex préfrontal, orbitofrontal, cingulaire antérieur (Grant et al. 1996 ; Childress et al. 1999 ; Breiter et al. 1997), de l'amygdale (Grant et al. 1996 ; Childress et al. 1999) et du noyau accumbens (Breiter et al. 1997), et une diminution de la réactivité du striatum dorsal (Volkow et al. 1999). L'hyper-réactivité de ces régions corticales et limbiques aux indices contextuels associés à la cocaïne souligne leur rôle critique dans la recherche compulsive de drogue et, particulièrement, dans la rechute.

Il a été proposé que l'altération de la régulation de la neurotransmission dopaminergique par le cortex orbitofrontal impliqué dans la saillance des indices associés à la drogue et par les cortex cingulaire antérieur et préfrontal dorso-latéral impliqués dans le contrôle des fonctions cognitives, puisse sous-tendre la forte valeur motivationnelle attribuée à la cocaïne et la perte de contrôle de la consommation de cette drogue (Volkow et al. 2009).

## **Chapitre 4 : Vers une modélisation du lien entre dépression et vulnérabilité à la cocaïne**

### **I. La modélisation de la dépression chez l'animal : intérêt d'une approche préclinique**

Compte tenu des limites pratiques et éthiques de la recherche sur l'homme, le développement de modèles animaux de la dépression est apparu indispensable pour disséquer les divers aspects de la dépression humaine, comprendre l'origine des altérations affectives et cognitives observées chez les patients souffrant de cette pathologie, et comprendre la dynamique des effets thérapeutiques des différents traitements proposés (Pryce et Seifritz 2011).

#### **(1) Comment modéliser les troubles dépressifs ?**

La modélisation chez l'animal de la dépression constitue un véritable défi vu la nature subjective de la majorité des symptômes dépressifs (baisse de l'estime et de la confiance en soi, idées suicidaires...), l'hétérogénéité des tableaux cliniques, le manque de tests diagnostiques basés sur des marqueurs biologiques (imagerie cérébrale, génétique...), et la faible connaissance de l'étiologie de cette pathologie (Nestler et Hyman 2010).

Malgré la multitude d'états pathologiques distincts qui constituent la dépression et qui ne peuvent donc pas être modélisés au sein d'un seul modèle expérimental (Berton, Hahn, et Thase 2012), il existe des modèles animaux de la dépression qui reposent sur la manipulation des facteurs étiologiques ou des facteurs de risques connus pour induire des symptômes comportementaux ou physiologiques chez l'animal s'apparentant à divers aspects de la pathologie.

Ces modèles ont été établis suivant différentes approches : manipulations génétiques, manipulations environnementales, ou criblage sélectif de phénotypes comportementaux extrêmes.

Les modèles animaux de la dépression sont généralement évalués sur la base des différents critères de validité introduits par Willner en 1984 ; ils se réfèrent à trois principaux critères : la *validité homologique* (symptômes comportementaux, anatomiques ou biochimiques similaires à ceux de la pathologie étudiée), la *validité prédictive* (atténuation des symptômes par des traitements antidépresseurs efficaces en clinique) et la *validité étiologique* (induction de symptômes par des facteurs qui les provoquent chez l'homme).

D'autres critères de validité viennent actuellement s'ajouter aux critères introduits par Willner (1984) tels que la validité pathogénique (processus transformant un organisme initialement sain en organisme vulnérable ou pathologique) et la validité mécanistique (similarité des mécanismes neurobiologiques sous-tendant les symptômes de la maladie et la sensibilité aux effets thérapeutiques) (Belzung et Lemoine 2011).

Un modèle animal idéal de la dépression devrait remplir tous ces critères de validité ; cependant un modèle expérimental peut tout de même être très utile même s'il ne satisfait pas la totalité de ces critères (Belzung et Lemoine 2011). En effet, les critères de validité n'ont pas la même importance si le modèle expérimental est développé et utilisé pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques (importance alors de la validité prédictive) ou pour comprendre les mécanismes neurobiologiques sous-tendant la dépression (importance plutôt des validités homologique et mécanistique).

Parmi les symptômes de la dépression décrit précédemment, il est clair que certains sont plus facilement appréhendables chez l'animal ; le **tableau 4** ci-dessous met l'accent sur les symptômes de la dépression qui sont modélisables et mesurables chez l'animal (adapté de Nestler et Hyman 2010 et Cryan et Holmes 2005) tandis que d'autres ne le sont pas (sentiments de dévalorisation ou de culpabilité, pensées suicidaires).

Critères	Test utilisé	Caractéristiques	Validité
Anhédonie (perte de plaisir ou d'intérêt dans les activités quotidiennes)	Diminution de la consommation de sucrose, de l'interaction sociale, du comportement sexuel, et de l'autostimulation intra-cérébrale	Symptôme clé de la dépression mais non spécifique à cette pathologie Mesures objectives Nécessité de contrôles expérimentaux (activité locomotrice...)	Validité homologique
Symptômes neurovégétatifs (homéostatiques) : - Altération de l'appétit et du poids, -Altération du sommeil -Agitation ou retard psychomoteur -Fatigue	Diminution anormale du poids après exposition au stress Architecture anormale du sommeil (EEG) Difficulté à manipuler les animaux, diminution de l'activité locomotrice Diminution de l'activité dans la cage d'hébergement, et dans la construction d'un nid	Symptômes clés de la dépression, mais non spécifiques à cette pathologie  Mesures objectives	Validité homologique
Symptômes affectifs associés à la dépression	NSF (Alimentation supprimée par la nouveauté)	Réponse à l'administration chronique d'antidépresseurs uniquement Probablement meilleur modèle d'anxiété	Validité prédictive
Symptômes cognitifs -Indécision, difficulté à penser ou se concentrer -Difficulté à réaliser des tâches simples	Déficit de mémoire de travail et spatiale, déficit attentionnel  Mauvais état du pelage après vaporisation d'eau sucrée, suite à l'exposition à des stress chroniques		Validité homologique  Validité homologique

**Tableau 4 : Les symptômes de la dépression majeure modélisables chez l'animal (adapté de Nestler et Hyman 2010 et Cryan et Holmes 2005)**

## (2) Distinction entre tests et modèles animaux de dépression

Il est important de distinguer un modèle animal de dépression et un test de dépression. Un modèle animal est généralement construit sur des manipulations expérimentales qui conduisent à des changements phénotypiques durables et qui tentent de saisir certains aspects de la pathologie humaine. Le risque est celui d'une simplification réductrice de la pathologie et celui d'une interprétation erronée du comportement animal. Il est alors possible de limiter ces risques en montrant que le comportement de l'animal est corrigé par l'administration chronique d'antidépresseurs, et non par d'autres psychotropes.

Un test correspond quant à lui à une procédure qui permet de mesurer de manière ponctuelle une composante de la dépression, ou de détecter un effet pharmacologique.

Certains tests comportementaux basés sur l'exposition à un stress aigu ou chronique ont souvent été à tort considérés comme des modèles de dépression; ils ne constituent pas des modèles animaux de la dépression, car ils ne reproduisent pas la physiopathologie de la dépression. Par contre, ils permettent d'évaluer un aspect de cette pathologie, et possèdent une très bonne validité prédictive permettant d'étudier l'efficacité de traitements antidépresseurs sur cet aspect. C'est le cas du test de la nage forcée, du test de suspension par la queue, et du test de résignation apprise.

Le **test de la nage forcée** (FST pour Forced Swim Test) (Porsolt, Le Pichon, et Jalfre 1977) et le **test de suspension par la queue** (TST pour Tail Suspension Test) (Steru et al. 1985) sont basés sur l'observation que les rongeurs, forcés respectivement à nager dans un espace restreint ou à être suspendus par la queue, cessent de lutter face aux situations dont ils ne peuvent s'échapper. La durée d'immobilité des animaux dans le FST et le TST est réduite par les antidépresseurs classiques (tricycliques, ISRS, ISRN, IMAO, atypiques) (Kulkarni et Dhir 2007) mais également par les nouveaux traitements ayant montré une efficacité chez l'homme tels que la DBS (Hamani et Nóbrega 2010) et l'administration de kétamine (Gigliucci et al. 2013; Ma et al. 2013).



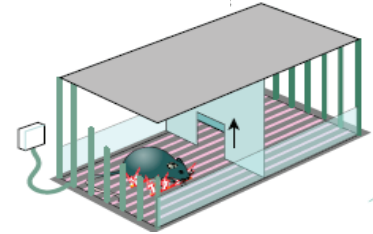
Cette durée d'immobilité est une indication précise des effets des antidépresseurs mais il existe plusieurs limites à ces tests :

- L'effet des antidépresseurs est immédiat alors qu'en clinique, leur efficacité ne se manifeste qu'après une administration prolongée (Cryan, Page, et Lucki 2005).
- La majorité des antidépresseurs diminuent le temps d'immobilité, à des doses où ils sont dépourvus d'effets sur l'activité locomotrice spontanée des animaux (Cryan, Page, et Lucki 2005), ce qui est interprété généralement comme une diminution du désespoir comportemental de l'animal, mais qui peut être considéré comme une



interprétation anthropomorphique. En effet, ce comportement d'immobilité pourrait correspondre à une réponse adaptative passive, tout aussi efficace qu'une réponse active.

Le **test de résignation apprise** (LH pour Learned Helplessness) conçu par (Seligman 1978), est basé sur l'observation clinique que certains types de dépression apparaissent au cours de la vie, suite à des expériences répétées d'évènements stressants. Ce test permet d'évaluer le



comportement de résignation d'un animal ayant reçu des chocs électriques imprédictibles et inévitables aux pattes ou à la queue. Il entraîne un déficit motivationnel (les animaux ne cherchent pas à échapper aux chocs), cognitif (ils ne tirent pas parti du signal annonçant le choc) et émotionnel (ils restent passifs). Ce test entraîne également des altérations neurovégétatives mises en évidence dans la dépression, comme une altération du sommeil paradoxal, une diminution de l'appétit, du poids corporel et du comportement sexuel, et une augmentation du taux basal de corticostérone plasmatique (Yan et al. 2010). Cependant, les changements comportementaux sont de courte durée et ne persistent que 10 (Chourbaji et al. 2005) à 21 jours (Valentine et al. 2008), suivant la procédure de LH. La latence à échapper aux chocs électriques est réduite par l'administration d'antidépresseurs (tricycliques, SSRI, IMAO, atypiques) (Martin, Soubrie, et Simon 1987).

## **II. Outils chez l'animal pour modéliser la vulnérabilité aux drogues**

L'étude de l'addiction chez l'animal a permis l'émergence de nombreux paradigmes comportementaux couramment utilisés en laboratoire pour modéliser la vulnérabilité à l'addiction et la rechute (Sanchis-Segura et Spanagel 2006). Toutefois, cette pathologie strictement humaine fait intervenir des aspects psychologiques uniquement présents chez l'homme. Il n'existe actuellement pas de modèle animal intégrant tous les aspects de l'addiction mais chaque modèle tente de reproduire certains aspects de son développement, et permet une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant l'addiction et la rechute.

Il existe des méthodes qui mesurent les effets psychomoteurs des drogues (sensibilisation comportementale) et d'autres qui étudient les propriétés récompensantes ou renforçantes des

drogues (protocoles d'auto-administration et de préférence de place conditionnée), en modélisant l'attrait, la motivation et la compulsion des animaux pour les effets plaisants de la drogue. D'autres méthodes se focalisent sur la modélisation de la recherche de drogue et la rechute (protocoles d'extinction et de réinstallation du comportement de recherche de drogue).

Ne seront développés dans cette partie que les méthodes utilisées pour modéliser la vulnérabilité aux drogues dans les modèles animaux de dépendance. Toutefois, l'accent sera tout de même mis sur le modèle des 3 critères développé par Deroche-Gamonet, Belin, et Piazza (2004) qui constitue actuellement l'unique modèle d'addiction.

### **(1) Mesure des effets psychomoteurs des psychostimulants : le phénomène de sensibilisation comportementale**

La sensibilisation comportementale est définie comme l'augmentation progressive de la réponse comportementale induite par des administrations répétées d'une même dose de drogue. En particulier, chez les animaux sensibilisés à la drogue, une injection de psychostimulant, réalisée après une période de sevrage plus ou moins longue, provoque une activité locomotrice accrue par rapport à l'activité mesurée lors de la première exposition à cette même dose de drogue.

Ce phénomène, qui persiste après de longues périodes de sevrage (Paulson, Camp, et Robinson 1991), est considéré, par certains auteurs, comme un modèle pour mesurer l'intensification du désir de la drogue qui serait responsable de sa prise ultérieure par les toxicomanes (Pierce et Kalivas 1997; Vanderschuren et Kalivas 2000) mais plus généralement comme un modèle d'étude des modifications neurobiologiques à long terme induites par l'exposition répétée aux drogues.

### **(2) Le paradigme d'auto-administration**

Le paradigme d'auto-administration, développé par Weeks (1962) et défini à la base comme un modèle prédictif du pouvoir addictif d'une substance (Collins et al. 1984) est, sans

conteste, l'un des modèles animaux les plus adaptés pour étudier les propriétés renforçantes et la motivation des animaux pour obtenir la drogue.

Dans les procédures d'auto-administration intraveineuse, un cathéter, implanté dans la veine jugulaire, permet à l'animal de s'auto-administrer une dose unitaire de substance psychoactive, après avoir appuyé sur un levier actif ou inséré son museau dans une trappe (nose-poke). Les injections sont généralement associées à des indices environnementaux sonores et visuels, qui, au fur et à mesure des prises, acquièrent une valeur motivationnelle (Laviolette et van der Kooy 2004).

La procédure d'auto-administration peut être modifiée par différents régimes de renforcements : il existe des ratios fixes de renforcements (FR) dans lesquels l'animal doit compléter un nombre fixe de réponses imposé par l'expérimentateur, et des ratios progressifs de renforcements (PR) dans lesquels le nombre de réponses requises pour obtenir la drogue est augmenté jusqu'à ce que l'animal cesse de fournir l'effort nécessaire pour obtenir une injection. La mesure du point de rupture représente un index fiable pour mesurer la motivation de l'animal et se rapproche des efforts actifs menés par un sujet dépendant pour accéder à la drogue (Thomsen et Caine 2007).

La procédure d'auto-administration permet également de modéliser l'incapacité à limiter la consommation de drogue. Après un accès prolongé quotidien à la drogue, certains animaux développent une escalade de la prise de substance psychoactive, et une forte vulnérabilité à la rechute (rats long access ou LgA), par rapport à des animaux soumis à un accès limité (rats short access ou ShA) (Ahmed et Koob 1998).

La procédure d'auto-administration a été récemment complexifiée afin d'étudier la transition d'un usage contrôlé à un usage compulsif (Deroche-Gamonet, Belin, et Piazza 2004). En effet, entraîner un animal à s'auto-administrer la drogue ne suffit pas à modéliser un comportement de prise compulsive.

La procédure développée par Deroche-Gamonet et ses collaborateurs se base sur la modélisation de trois critères majeurs de la symptomatologie de l'addiction ; l'apparition de comportements similaires à ceux définissant l'addiction selon le DSM IV est étudiée chez des

animaux s'auto-administrant librement de la cocaïne par voie intraveineuse pendant environ trois mois :

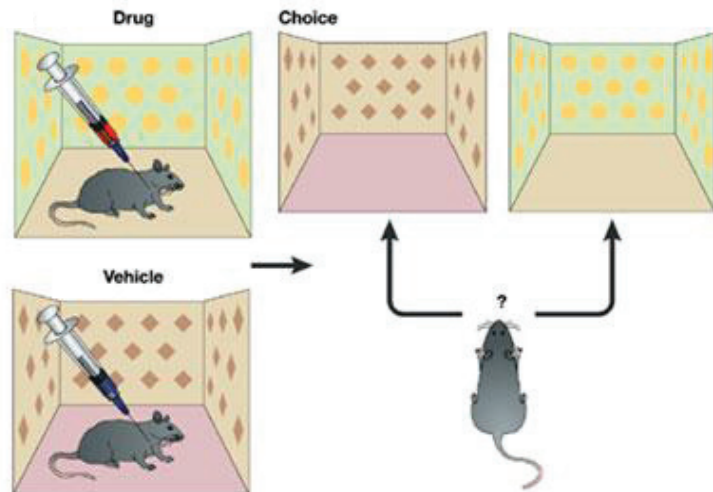
- « *Le sujet éprouve des difficultés à refréner la recherche de drogue* » : mesure du maintien de la recherche de drogue alors qu'elle est signalée indisponible
- « *Le sujet montre une très grande motivation pour la drogue, ses activités se focalisent sur la recherche et la consommation de substance* » : utilisation d'un ratio progressif et mesure du point de rupture
- « *L'usage de la drogue est maintenue malgré les conséquences néfastes* » : mesure du maintien de la demande de cocaïne alors que son obtention est associée à une punition

### (3) La préférence de place conditionnée

Le test de préférence de place conditionnée (*CPP pour Conditioned Place Preference*), est un paradigme très largement utilisé pour étudier les propriétés récompensantes des drogues (Tzschentke 1998; Tzschentke 2007; Cunningham, Gremel, et Groblewski 2006; Liu et al. 2008). Il est basé sur un apprentissage associatif de type pavlovien, lors duquel un stimulus positif (la drogue) est associé à des indices environnementaux originellement neutre (un compartiment du dispositif de CPP où l'animal reçoit la drogue). Le dispositif de CPP est généralement constitué de deux (ou trois) compartiments distincts par des indices visuels, tactiles et/ou olfactifs qui permettent à l'animal d'associer les indices environnementaux aux effets plaisants de la drogue. Le protocole de CPP est divisé en trois étapes (**Figure 6**).

Une **phase de prétest**, appelée également phase de pré-conditionnement, donne à l'animal le libre accès aux compartiments de l'appareil. Cette phase permet de déterminer la préférence spontanée de l'animal pour l'un ou l'autre des différents compartiments. Il est bon de noter qu'il existe des protocoles non biaisés, dans lesquels tout animal ayant une forte préférence innée pour un environnement est éliminé de l'étude, des protocoles biaisés dans lesquels la forte préférence spontanée de l'animal est contrebalancée en injectant la drogue dans le compartiment que celui-ci préfère le moins.

Ensuite, une **phase de conditionnement** est constituée habituellement de 8 à 16 sessions, lors desquelles l'animal est confiné dans un compartiment et reçoit passivement la drogue, et alternativement est confiné dans l'autre compartiment et reçoit une solution saline. Cette phase permet l'association des indices contextuels aux effets plaisants de la drogue, et de leur conférer une valeur motivationnelle.



**Figure 6 : Protocole de CPP (Lavolette et Van der Kooy, 2004)**

*La drogue est administrée dans un compartiment distinct par des indices visuels, tactiles et/ou olfactifs, et la préférence pour le compartiment associé à la drogue est déterminée lors du test par le temps passé dans le compartiment préalablement associé à la drogue.*

Enfin, une **phase de test** donne de nouveau à l'animal le libre accès aux deux compartiments, et la préférence de place pour le compartiment associé à la drogue est évaluée. Le score de préférence pour la drogue est généralement déterminé par la différence de temps passé dans le compartiment préalablement associé à la drogue avant et après le conditionnement. Si la drogue est renforçante, alors l'animal passera plus de temps dans l'environnement associé à la drogue.

Le test de CPP ne représente pas un modèle d'addiction à proprement parler, puisque la drogue est imposée par l'expérimentateur. En revanche, il permet d'évaluer la perception qu'a l'animal de la valeur récompensante intrinsèque de la drogue, ainsi que la valeur motivationnelle acquise par les indices environnementaux associés à l'administration de la drogue, ceux-ci étant considérés comme des facteurs importants de reprise de drogues et de rechute chez l'homme et chez l'animal.

Par ailleurs, il a été montré que la préférence de place associée à la drogue peut durer des mois après le dernier conditionnement, mettant en évidence le caractère persistant de l'apprentissage réalisé (Mueller et Stewart 2000).

#### **(4) Modélisation de recherche de drogue et de rechute**

Des protocoles d'extinction et de réinstallation de recherche de drogue ont été développés à partir des modèles d'auto-administration intraveineuse de drogue, et de conditionnement de préférence de place, afin de modéliser la rechute (Anker et Carroll 2011).

Après l'exposition à la drogue, les animaux sont confrontés à plusieurs sessions d'extinction du comportement de recherche de drogue, lors desquelles ils sont placés dans le contexte préalablement associé à celle-ci, mais en son absence. Une fois le comportement de recherche de drogue éteint, la rechute peut être induite par la réexposition à la drogue elle-même, par un stress ou par les indices environnementaux associés à son administration (Shaham et al. 2003). La réinstallation du comportement de recherche de drogue, induit par la ré-exposition à l'un de ces trois facteurs, constitue un modèle d'étude des mécanismes impliqués dans l'envie irrésistible de drogue et la rechute (De Vries et al. 1998).

### **III. La vulnérabilité aux drogues dans les modèles animaux de dépression**

Ce paragraphe vise à synthétiser les principales données de la littérature traitant des relations entre phénotype dépressif induit chez le rongeur et vulnérabilité aux drogues psychostimulantes (cocaïne, amphétamine et nicotine) et à l'alcool.

#### **(1) Utilisation des modèles environnementaux**

La manipulation de l'environnement au cours de la période périnatale ou adulte, en faisant subir à l'animal des expériences négatives (stress psychosociaux ou physiques, défaite sociale, séparation maternelle précoce...) a conduit à la création de nombreux modèles animaux de dépression reproduisant la confrontation à des événements stressants qui constitue un important facteur de risque environnemental associé à la dépression chez l'homme (Keller 1997; Kendler et Karkowski-Shuman 1997; Kessler, Davis, et Kendler 1997).

Des travaux récents montrent de plus que le stress pourrait interagir avec les facteurs de risque génétiques pour accroître la susceptibilité à la dépression (Caspi et al. 2003).

(i) *Utilisation des modèles de dépression basés sur l'exposition à des stress environnementaux*

Les **stress chroniques modérés imprédictibles** (CUMS pour *chronic unpredictable mild stress*) constituent un paradigme très largement utilisé (Katz, Roth, et Carroll 1981; Willner et al. 1987) pour induire, par une exposition répétée à des stress d'intensité moyenne, un phénotype dépressif. Les procédures de CUMS impliquent différents types de causes de stress (période sans eau ou nourriture, modification de l'alternance du cycle lumière-obscurité, changement de partenaires dans la cage...) et induisent, sur la durée, de nombreux changements comportementaux et physiologiques ressemblant aux symptômes observés dans la dépression (Willner 1997). A la différence des procédures de stress chroniques prédictibles, la nature aléatoire des stress du CUMS empêche la mise en place d'adaptations compensatoires et induit un phénotype dépressif marqué et durable. Le CUMS, initialement développé chez le rat, a été adapté à la souris afin de tirer profit des variabilités inter-souches pour explorer la contribution du fond génétique, et d'utiliser des animaux transgéniques.

Outre sa validité étiologique, le CUMS possède une bonne validité prédictive puisque les symptômes dépressifs tels que l'état anhédonique sont supprimés par l'administration chronique d'antidépresseurs et une bonne validité homologique car il induit de nombreux symptômes observés dans la dépression (Willner 1997). Cependant il existe une grande variabilité de résultats entre laboratoires, probablement due au choix des modalités de stress et à leur durée, et au choix de la souche de rongeurs. Ce modèle animal de dépression reste néanmoins parmi les modèles animaux de dépression les plus utilisés.

Par contre, concernant la vulnérabilité aux drogues, les études sont peu nombreuses et fournissent des résultats assez contradictoires (**Tableau 5**). Si les animaux soumis à une procédure de CUMS montrent une diminution de la sensibilité aux effets moteurs aigus de la cocaïne (<sup>3</sup>Haile, GrandPre, et Kosten 2001, <sup>4</sup>Araujo et al. 2003), ceux-ci sont plus vulnérables aux effets renforçants de la cocaïne (<sup>4</sup>Haile, GrandPre, et Kosten 2001), mais pas de l'amphétamine (<sup>1</sup>Papp, Willner, et Muscat 1991, <sup>2</sup>Papp, Muscat, et Willner 1993), dans le test de préférence de place conditionnée (CPP).

drogue	Durée UCMS	Tests	dose	animal	Récompense	motricité
amphétamine	4 sem.	Pendant l'UCMS	0,5-1 mg/kg i.p.	rat Lister Hooded ♂	↓ CPP <sup>1</sup>	
	4 sem.	Pendant l'UCMS	0,5 mg/kg i.p.	rat Lister Hooded ♂	↓ CPP <sup>2</sup>	
cocaïne	10 j.	24 h après	7,5 mg/kg i.p.	rat Sprague-Dawley ♂		↑ Locomotion <sup>3</sup>
			5 mg/kg i.p.		↑ CPP <sup>3</sup>	
	14 j.	24 h après	10 mg/kg i.p.	rat Wistar ♂		Ø Locomotion <sup>4</sup>

**Tableau 5 : Vulnérabilité aux drogues psychostimulantes (cocaïne, amphétamine) chez les animaux soumis à une procédure d'UCMS**

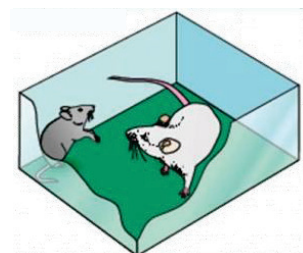
<sup>1</sup>Papp, Willner, et Muscat 1991, <sup>2</sup>Papp, Muscat, et Willner 1993 <sup>3</sup>Haile, GrandPre, et Kosten 2001, <sup>4</sup>Araujo et al. 2003

Il est important de noter que dans ces études, les tests de vulnérabilité aux drogues ont été réalisés pendant ou juste après la procédure de CUMS ; les résultats reflètent donc autant les conséquences immédiates d'un stress que l'impact d'un phénotype dépressif. Compte tenu de cette limitation et du faible nombre d'études effectuées sur ce modèle, il est difficile de conclure quant au lien entre phénotype dépressif et vulnérabilité aux drogues.

### (ii) Utilisation des modèles de dépression basés sur les interactions sociales

Des paradigmes expérimentaux utilisent des expériences sociales négatives, comme la défaite sociale répétée, ou des stress précoces comme l'isolement social ou la séparation maternelle pour induire à l'âge adulte des troubles comportementaux se rapprochant d'un état dépressif. Ces deux dernières approches présentent l'avantage de dissocier les périodes d'exposition au stress (périodes postnatale ou d'adolescence) et la période d'étude de la vulnérabilité aux drogues à l'âge adulte.

La **défaite sociale** est un modèle animal basé sur le stress induit par la rencontre entre deux mâles adultes, au cours de laquelle un mâle est quotidiennement introduit dans le territoire d'un autre mâle agressif, et attaqué et battu par le résident. Ce modèle permet d'induire une diminution des interactions sociales, une anhédonie





(Rygula et al. 2005; Venzala et al. 2012), accompagnées de modifications endocriniennes, physiologiques et neurobiologiques, mimant les symptômes dépressifs et anxieux observés chez l'homme (Buwalda et al. 2005). Toutes ces altérations sont corrigées par l'administration chronique de différents traitements antidépresseurs (Rygula et al. 2008; Venzala et al. 2012), toutefois la validité de ce modèle pour l'étude de la dépression dépend des conditions expérimentales (Chaouloff 2013). En effet, malgré une bonne validité étiologique, ce modèle nécessite selon les modalités une exposition de 10 à 30 jours à un congénère agressif pour induire un phénotype dépressif marqué.

Il est donc crucial de distinguer les protocoles de défaite sociale réalisée de façon courte et intermittente, qui induisent des effets délétères chez l'animal mais peu spécifiques de la dépression, des protocoles de subordination sociale réalisée de façon continue qui induisent des altérations comportementales et neurobiologiques similaires à celles observées dans la dépression (Klaus A Miczek, Yap, et Covington 2008; Klaus A Miczek, Nikulina, Shimamoto, et al. 2011).

Il est à noter que ce protocole de défaite sociale est peu utilisable chez les femelles puisqu'il joue sur l'instinct territorial plus spécifique aux mâles (Haller, Makara, et Kruk 1998). Par ailleurs, il permet d'étudier le phénomène de résilience, puisqu'un faible nombre d'animaux, soumis au stress de défaite sociale, ne développe pas d'altérations comportementales et neurobiologiques.

La majorité des études sur les interactions entre défaite sociale et consommation de drogues a été réalisée sur des animaux soumis de façon courte et intermittente à une défaite sociale, généralement quatre à cinq confrontations à un mâle dominant sur une période de 10 jours. Avec ce paradigme, les données expérimentales sont assez nombreuses, dans l'ensemble cohérentes et sont en faveur d'un accroissement de la vulnérabilité aux psychostimulants chez les rats ou souris soumis à une défaite sociale épisodique (**Tableau 6**).

drogue	dose	animal	récompense	motricité
amphétamine	1 mg/kg i.p.	rat Long-Evans ♂		↑ Sensibilisation <sup>1</sup>
	2 mg/kg i.p.	rat Long-Evans ♂		↑ Sensibilisation <sup>2</sup>
cocaïne	0,32 mg/kg nose poke	rat Sprague-Dawley ♂ ♀	↑ auto-administration <sup>3</sup>	
	0,031 or 0,125 mg/kg i.v.	rat Long-Evans ♂	↑ auto-administration <sup>4</sup>	
	0,75 mg/kg i.v.	rat Long-Evans ♂	↑ auto-administration <sup>5</sup>	
	0,75 mg/kg i.v.	rat Long-Evans ♂	↑ auto-administration <sup>6</sup>	
	7,5 ou 10 mg/kg			↑ Sensibilisation <sup>6</sup>
	0,75 mg/kg i.v.	rat Long-Evans ♂	↑ auto-administration <sup>7</sup>	
	7,5 ou 10 mg/kg			↑ Sensibilisation <sup>7</sup>
	0,75 mg/kg i.v.	rat Long-Evans ♂	↑ auto-administration <sup>8</sup>	
	0,3 mg/kg i.v.	rat Long-Evans ♂	↑ auto-administration <sup>9</sup>	
	10 mg/kg i.p.			↑ Sensibilisation <sup>9</sup>
	10 mg/kg i.p.	rat Long-Evans ♂	↑ auto-administration <sup>10</sup>	
	0,3 mg/kg i.v.			↑ Sensibilisation <sup>10</sup>
	10 mg/kg i.p.	rat Long-Evans ♂	↑ auto-administration <sup>11</sup>	
	0,3 mg/kg i.v.			↑ Sensibilisation <sup>11</sup>
0,31 mg/kg i.v.	rat Long-Evans ♂	↑ épisodique / ↓ chronique auto-administration <sup>12</sup>		
10 mg/kg i.p.		↑ épisodique / Ø chronique locomotion <sup>12</sup>		
alcool	12% oral	rat Wistar ♂ ♀	↓ consommation <sup>13</sup>	
	15% oral	rat Long-Evans ♂	↓ consommation <sup>14</sup>	
	6% oral	rat Long-Evans ♂	↑ consommation <sup>15</sup>	
	8% oral	souris C57BL/10	↑ consommation <sup>16</sup>	

**Tableau 6 : Vulnérabilité aux drogues psychostimulantes (cocaïne, amphétamine) et à l'alcool chez les animaux soumis à une procédure de défaite sociale**

<sup>1</sup>Nikulina et al. 2004 ; <sup>2</sup>Covington et Miczek 2001 ; <sup>3</sup>Haney et al. 1995 ; <sup>4</sup>Miczek et Mutschler 1996 ; <sup>5</sup>Covington et Miczek 2005 ; <sup>6</sup>Covington et Miczek 2001 ; <sup>7</sup>Miczek et al. 2011 ; <sup>8</sup>Tidey et Miczek 1997 ; <sup>9</sup>Holly et al. 2012 ; <sup>10</sup>Cruz et al. 2011 ; <sup>11</sup>Quadros et Miczek 2009 ; <sup>12</sup>Miczek et al, 2011 ; <sup>13</sup>Funk et al. 2005 ; <sup>14</sup>van Erp et Miczek 2001 ; <sup>15</sup>Caldwell et Riccio 2010 ; <sup>16</sup>Croft et al. 2005

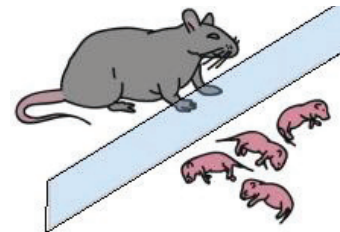
En effet, on observe chez les animaux soumis à une défaite sociale épisodique, une plus grande sensibilité aux effets psychomoteurs de l'amphétamine et de la cocaïne : on parle dans ce cas de sensibilisation croisée aux psychostimulants ; une plus grande facilité à acquérir le

comportement d'auto-administration de cocaïne par voie intraveineuse ainsi qu'une plus grande motivation à obtenir cette drogue. En ce qui concerne l'alcool, les données, peu nombreuses, montrent une altération de la consommation d'alcool chez les animaux soumis à des défaites sociales mais ne permettent pas de déterminer la vulnérabilité à l'alcool dans ce modèle animal.

Dans une étude récente, <sup>12</sup>Miczek et al, 2011 montrent que si ces protocoles de défaite sociale épisodique favorisent la consommation de cocaïne, ce n'est plus le cas si les animaux sont soumis à une situation de subordination sociale chronique, et présentent alors un phénotype de type dépressif très marqué (diminution de la prise de poids, de la consommation de solution sucrée, de l'activité exploratoire, ...).

Les résultats de ces études permettent de conclure à une augmentation de la vulnérabilité aux drogues psychostimulantes chez les animaux exposés, de façon intermittente, au paradigme de défaite sociale.

Concernant la négligence parentale, le modèle **de séparation maternelle** est basé sur la séparation de la mère et de ses petits pendant des périodes désignées entre la première et la troisième semaine postnatale. Cette procédure implique que les petits sont privés quotidiennement des soins maternels (3 à 4



heures par jour) pendant une période critique pour leur développement physique et émotionnel, et que le comportement maternel devient inadapté en raison des séparations. Il a été montré que ce type de séparation maternelle chez le rat augmente les comportements anxieux et de type dépressif à l'âge adulte (augmentation de l'immobilité dans les épreuves de FST et TST, diminution de la motivation pour l'obtention d'une récompense sucrée (Rüedi-Bettschen et al. 2005; Veenema et al. 2006; Lambás-Señas et al. 2009). De courtes séparations maternelles (15 minutes par jour) confèrent au contraire une résilience à la dépression (Lyons, Parker, et Schatzberg 2010). Chez la souris, les effets de la séparation maternelle dépendent beaucoup de la souche (Millstein et Holmes 2007).

Bien qu'il existe quelques données contradictoires dans la littérature, la majorité des résultats suggère qu'une **séparation maternelle de longue durée** entre la première et la troisième

semaine postnatale augmente la sensibilité aux drogues psychostimulantes et à l'alcool, à l'âge adulte (Moffett et al. 2007) (**Tableau 7**).

drogue	dose	animal	récompense	motricité
amphétamine	25 mg/L oral	rat Long-Evans	↑ consommation <sup>1</sup>	
	100 mg/L oral		Ø consommation <sup>1</sup>	
cocaïne	1 mg/kg i.v.	rat Sprague-Dawley ♀		Ø Locomotion <sup>2</sup>
	6 * 1 mg/kg i.v.			↓ sensibilisation <sup>2</sup>
	0,5 mg/kg i.v.	rat Sprague-Dawley ♂	↑ ♂ / ↓ ♀ auto-administration <sup>3</sup>	
	0,25 or 0,5 mg/kg i.v.	rat Sprague-Dawley ♂	↑ auto-administration <sup>4</sup>	
	0,05 mg/kg i.v.	rat Lister-Hooded ♂ ♀	↓ auto-administration <sup>5</sup>	
	10 mg/kg	souris CFW ♂ ♀		↑ Locomotion <sup>6</sup>
	10*10 mg/kg			↑ sensibilisation <sup>6</sup>
	10-20 mg/kg	rat Long-Evans		↑ Locomotion <sup>7</sup>
	10 mg/kg i.p.	Souris CFW ♂♀		↑ Locomotion <sup>8</sup>
	10*10 mg/kg i.p.	Souris CFW ♂♀		↑ ♂ / Ø ♀ Sensibilisation <sup>8</sup>
alcool	100 mg/L oral	rat Long-Evans	Ø consommation <sup>1</sup>	
	20% oral	rat Wistar	↑ consommation <sup>9</sup>	
	8% oral	rat Long-Evans ♂	↑ consommation <sup>10</sup>	

**Tableau 7 : Vulnérabilité aux drogues psychostimulantes (cocaïne, amphétamine) et à l'alcool chez les animaux soumis à une séparation maternelle de longue durée**

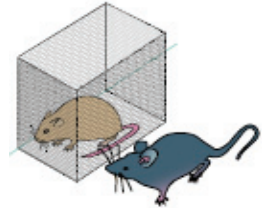
<sup>1</sup>Vazquez, Giros, et Daugé 2006 ; <sup>2</sup>Li, Robinson, et Bhatnagar 2003 ; <sup>3</sup>T. A. Kosten, Zhang, et Kehoe 2004 ; <sup>4</sup>T. A. Kosten, Miserendino, et Kehoe 2000 ; <sup>5</sup>Matthews et al. 1999 ; <sup>6</sup>Kikusui, Faccidomo, et Miczek 2004 ; <sup>7</sup>Meaney, Brake, et Gratton 2002 ; <sup>8</sup>Kikusui, Faccidomo, et Miczek 2005 ; <sup>9</sup>Daoura, Haaker, et Nylander 2011 ; <sup>10</sup>Huot et al. 2001

Cela se traduit, chez les rongeurs mâles, par une augmentation de la consommation orale d'amphétamine (<sup>1</sup>Vazquez, Giros, et Daugé 2006) et d'alcool (<sup>9</sup>Daoura, Haaker, et Nylander 2011 ; <sup>10</sup>Huot et al. 2001 sauf <sup>1</sup>Vazquez, Giros, et Daugé 2006), une potentialisation des effets psychomoteurs (<sup>8</sup>Kikusui, Faccidomo, et Miczek 2005 ; <sup>6</sup>Kikusui, Faccidomo, et Miczek 2004 ; <sup>7</sup>Meaney, Brake, et Gratton 2002) et renforçants des psychostimulants (<sup>3</sup>T. A. Kosten, Zhang, et Kehoe 2004), et une plus grande facilité à acquérir le comportement d'auto-administration intra-veineuse de cocaïne (<sup>4</sup>T. A. Kosten, Miserendino, et Kehoe 2000 sauf <sup>5</sup>Matthews et al. 1999). Chez les rongeurs femelles, les résultats montrent une diminution de la sensibilité aux

effets psychomoteurs (<sup>2</sup>Li, Robinson, et Bhatnagar 2003) et récompensants de la cocaïne (<sup>3</sup>T. A. Kosten, Zhang, et Kehoe 2004).

Ces différences de vulnérabilité aux drogues, notées selon le sexe de l'animal, pourraient être expliquées en partie par l'influence des hormones ovariennes dans les comportements associés à la consommation de drogues.

Concernant les conditions d'hébergement des animaux en laboratoire, le **modèle d'isolement social** basé sur la séparation des animaux dès la fin de la période sevrage, ne leur permettant aucune interaction sociale pendant plusieurs semaines, entraîne des perturbations comportementales à l'âge adulte, liées à un état anxieux et dépressif, et des altérations neurobiologiques similaires à celles observées dans la dépression (Fone et Porkess 2008).



Les études sur la vulnérabilité aux drogues chez des animaux adultes isolés socialement dès la fin du sevrage, sont relativement nombreuses et cohérentes (**Tableau 8**).

Il a été montré que les animaux isolés acquièrent plus rapidement le comportement d'auto-administration d'amphétamine (<sup>1</sup>Bardo et al. 2001; <sup>2</sup>Schenk, Robinson, et Amit 1988) et de cocaïne (<sup>5</sup>Howes et al. 2000; <sup>6</sup>Gipson et al. 2011; <sup>7</sup>Schenk et al. 1987; <sup>8</sup>Boyle et al. 1991) que les animaux témoins. Ils expriment également une CPP plus forte pour l'amphétamine. (<sup>3</sup>Whitaker, Degoulet, et Morikawa 2013) et la cocaïne (<sup>9</sup>Zakharova et al. 2009 sauf <sup>4</sup>Bowling et Bardo 1994). Il existe également un consensus pour l'alcool puisque les études montrent une vulnérabilité accrue à cette drogue (<sup>10</sup>Advani, Hensler, et Koek 2007; <sup>11</sup>Wolffgramm 1990; <sup>12</sup>Schenk, Gorman, et Amit 1990; <sup>13</sup>Whitaker, Degoulet, et Morikawa 2013).

Ces études soulignent aussi l'importance de la durée d'isolement et de l'âge de l'animal, au moment où l'isolement social est réalisé, sur les comportements associés à la prise de drogue. L'incidence est plus forte si l'isolement social a lieu pendant la période d'adolescence qu'à l'âge adulte (Whitaker, Degoulet, et Morikawa 2013), et s'il dure au moins une semaine.

drogue	dose	animal	récompense	motricité
amphétamine	0,03 mg/kg i.v.	rat Sprague-Dawley ♂ ♀	↑ auto-administration <sup>1</sup>	
	0.004-0.25 mg/kg i.v.	rat Long-Evans ♂	Ø auto-administration <sup>2</sup>	
	5 mg/kg i.p.	rat Sprague-Dawley ♂	↑ CPP <sup>3</sup>	
	0,5-2 mg/kg s.c.	rat Sprague-Dawley ♂	Ø CPP <sup>4</sup>	
cocaïne	0,083-1,5 mg/kg i.v.	rat Lister-Hooded ♂	↑ auto-administration <sup>5</sup>	
	0,1 mg/kg i.v.	rat Sprague-Dawley ♂	↑ auto-administration <sup>6</sup>	
	0,1-1 mg/kg i.v.		Ø auto-administration <sup>7</sup>	
	0,04 mg/kg i.v.	rat Long-Evans ♂	Ø auto-administration <sup>8</sup>	
	10 mg/kg i.p.			↓ Locomotion <sup>8</sup>
	5-10 mg/kg i.p.	rat Sprague-Dawley ♂	↑ CPP <sup>9</sup>	
alcool	5% oral	souris C57BL/6 ♂	↑ Consommation <sup>10</sup>	
	20% oral	rat Wistar ♂	↑ Consommation <sup>11</sup>	
	5-20 % oral		↑ Consommation <sup>12</sup>	
	0,5 g/kg 15% v/v	rat Sprague-Dawley ♂	↑ CPP <sup>13</sup>	

**Tableau 8 : Vulnérabilité aux drogues psychostimulantes (cocaïne, amphétamine) et à l'alcool dans le modèle d'isolement social**

<sup>1</sup>Bardo et al. 2001; <sup>2</sup>Schenk, Robinson, et Amit 1988 ; <sup>3</sup>Whitaker, Degoulet, et Morikawa 2013 ; <sup>4</sup>Bowling et Bardo 1994 ; <sup>5</sup>Howes et al. 2000; <sup>6</sup>Gipson et al. 2011; <sup>7</sup>Schenk et al. 1987; <sup>8</sup>Boyle et al. 1991 ; <sup>9</sup>Zakharova et al. 2009 ; <sup>10</sup>Advani, Hensler, et Koek 2007; <sup>11</sup>Wolffgramm 1990; <sup>12</sup>Schenk, Gorman, et Amit 1990; <sup>13</sup>Whitaker, Degoulet, et Morikawa 2013

Les résultats des études chez les animaux isolés socialement, pendant une période critique de leur développement, montrent clairement une augmentation de la vulnérabilité aux drogues psychostimulantes et à l'alcool.

*De l'ensemble de ces études, il ressort que les animaux ayant subi des expériences sociales négatives précoces ou à l'âge adulte présentent une plus forte vulnérabilité aux drogues psychostimulantes et à l'alcool. Cependant, il faut rester prudent, dans certains cas, sur l'interprétation de la relation entre phénotype dépressif et vulnérabilité aux drogues ; en effet, dans un certain nombre d'études basées sur le CUMS ou la défaite sociale intermittente, le phénotype dépressif des animaux est peu ou pas toujours bien caractérisé.*

## (2) Modèles génétiques

Plusieurs approches génétiques ont été adoptées pour construire des modèles animaux de la dépression. Parmi celles-ci, il faut distinguer les souris transgéniques, dont a supprimé ou surexprimé un gène que l'on pense impliqué dans la dépression, les lignées de rongeurs présentant de façon spontanée des caractéristiques phénotypiques ressemblant à la dépression humaine, et les animaux sélectionnés sur la base de leurs phénotypes comportementaux extrêmes dans les tests de dépression.

### *(i) Utilisation des souris transgéniques construites à partir d'un gène que l'on pense être impliqué dans la dépression*

L'implication de la transmission sérotoninergique dans la physiopathologie de la dépression a conduit à la création de lignées de souris transgéniques dans lesquelles un gène, lié à la fonction sérotoninergique et influençant la susceptibilité à la dépression, est invalidé par recombinaison homologue (Domínguez-López, Howell, et Gobbi 2012). Ces modèles visent à mieux comprendre la relation complexe entre gènes, comportement et 5-HT dans la dépression. Ainsi, il semblerait que l'invalidation de gènes, comme celui du 5-HTT, entraînant une diminution de la fréquence de décharge des neurones 5-HT du noyau du raphé dorsal (DRN) chez l'adulte induise un comportement anxieux et dépressif, et qu'à l'inverse l'invalidation de gènes, comme celui du 5-HT<sub>1A</sub>, entraînant une augmentation de la fréquence de décharge de ces neurones protégerait de la dépression (Domínguez-López, Howell, et Gobbi 2012).

Les souris KO pour le 5-HTT (Slc6a4<sup>-/-</sup>) ont été proposées comme modèle expérimental pour étudier les mécanismes d'action des antidépresseurs, puisque l'absence de 5-HTT lors du développement entraîne un comportement anxieux et dépressif à l'âge adulte. Cependant, les études chez la souris montrent que le phénotype anxio-dépressif est fortement influencé par le fond génétique de l'animal dans lequel l'invalidation du gène codant le 5-HTT a été réalisée. Il a été montré par exemple que les souris Slc6a4<sup>-/-</sup> de souche CD1 sont plus susceptibles de développer un phénotype de type dépressif et une anhédonie que les souris Slc6a4<sup>-/-</sup> de souche C57BL/6J (Zhao et al. 2006).

Très peu d'études sur la vulnérabilité aux psychostimulants chez les souris *Slc6a4*<sup>-/-</sup> ont été entreprises. Un problème réside dans la pertinence d'étudier l'effet de drogues psychostimulantes chez des animaux dont il manque une des cibles majeures, le transporteur de la sérotonine.

*(ii) Modèles empiriques*

D'autres modèles animaux de dépression sont considérés comme empiriques, car non fondés sur l'objectif de reproduire l'étiologie de la pathologie humaine mais sur l'observation fortuite d'un phénotype dépressif.

C'est le cas, par exemple, des rats dont on a retiré les bulbes olfactifs. La **bulbectomie olfactive** élimine un sens crucial pour l'animal (recherche de nourriture, orientation dans l'environnement, évaluation du risque, identification de partenaires ou d'ennemis...), et conduit à des altérations comportementales et neurobiologiques similaires à celles observées chez les patients souffrant de dépression (Kelly, Wrynn, et Leonard 1997; Song et Leonard 2005). Il a été montré par exemple chez les rats bulbectomisés (rats OBX) une hyperactivité lorsqu'ils sont exposés à un nouvel environnement, une anhédonie, un déficit d'interaction sociale et une vulnérabilité accrue au stress, certaines de ces altérations étant corrigées par l'administration chronique d'antidépresseurs.

Il semblerait que les altérations comportementales observées ne soient pas la simple conséquence de la perte du sens olfactif (elles ne sont pas reproduites par l'induction temporaire d'une anosmie périphérique), mais plutôt d'une réorganisation neuronale au niveau de certaines structures limbiques comme l'amygdale et l'hippocampe considérées comme jouant un rôle essentiel dans la pathologie des troubles affectifs. Il existe en effet une forte connectivité entre les bulbes olfactifs et de nombreuses structures limbiques (Song et Leonard 2005); la dégénérescence des bulbes olfactifs entraîne une perte neuronale au niveau du DRN, de l'amygdale et de l'hippocampe (Nesterova et al. 1997; Carlsen, De Olmos, et Heimer 1982).

Concernant la vulnérabilité aux drogues des animaux bulbectomisés, les résultats sont relativement peu nombreux (**Tableau 9**).



drogue	Dose	Animal	récompense	Motricité
amphétamine	0,1-0,25 mg/kg i.v.	rat Sprague-Dawley ♂	↑ auto-administration <sup>1</sup>	
	1-3 mg/kg i.p.	rat Sprague-Dawley ♂		↑ Locomotion <sup>2</sup>
	1 mg/kg i.p.	rat Sprague-Dawley ♂♀		↓ Locomotion <sup>3</sup>
cocaïne	7*10 mg/kg i.p.	rat Sprague-Dawley ♂		↑ Sensibilisation <sup>4</sup>
	7*15 mg/kg i.p.	rat Sprague-Dawley ♂		↑ Sensibilisation <sup>5</sup>
	4*2,5 mg/kg - 4 j	souche N/Nih ♂	Ø CPP <sup>6</sup>	

**Tableau 9 : Vulnérabilité aux drogues psychostimulantes (cocaïne, amphétamine) chez les rats bulbectomisés**

<sup>1</sup>Holmes et al. 2002 ; <sup>2</sup>van Riezen, Schnieden, et Wren 1977 ; <sup>3</sup>Romeas et al. 2009 ; <sup>4</sup>Slattery, Markou, et Cryan 2007 ; <sup>5</sup>Chambers, Sheehan, et Taylor 2004 ; <sup>6</sup>Calcagnetti, Quatrella, et Schechter 1996

Plusieurs études montrent une augmentation de la sensibilité des rats OBX aux effets moteurs de l'amphétamine (<sup>2</sup>van Riezen, Schnieden, et Wren 1977 sauf <sup>3</sup>Romeas et al. 2009) et de la cocaïne (<sup>4</sup>Slattery, Markou, et Cryan 2007 et <sup>5</sup>Chambers, Sheehan, et Taylor 2004). Ils montrent également une augmentation de la sensibilité aux effets récompensants de l'amphétamine dans le paradigme d'auto-administration intraveineuse (<sup>1</sup>Holmes et al. 2002) et de la cocaïne dans le test de préférence de place conditionnée (<sup>6</sup>Calcagnetti, Quatrella, et Schechter 1996). Les résultats des études chez les animaux bulbectomisés montrent ainsi une augmentation de la vulnérabilité aux effets moteurs et renforçants des drogues psychostimulantes, ce qui en fait un bon modèle pour l'étude du lien entre dépression et addiction aux drogues.

Overstreet et coll ont entrepris en 1986 une reproduction dirigée de rats Sprague-Dawley avec pour objectif initial de créer une souche de rats résistants à un agent anticholinestérasique (le diisopropylfluorophosphate ou DFP). Il s'est avéré que les rats présentant une forte réponse au DFP (**FSL ; Flinders Sensitive Line**) par rapport aux animaux résistants (**FRL ; Flinders Resistant Line**) pouvaient constituer un modèle animal génétique de dépression, puisqu'ils manifestent une réponse exagérée au stress, des modifications du sommeil et des rythmes circadiens et un comportement de résignation prononcé dans le FST, ce dernier étant reversé par un traitement antidépresseur (Overstreet et Wegener 2013).

Les résultats sur la vulnérabilité aux drogues dans ce modèle sont peu nombreux et montrent une diminution de la sensibilité des rats FSL aux effets moteurs de l'amphétamine et de la cocaïne, et aux effets renforçants de la cocaïne (Fagergren et al. 2005).

On peut également citer comme autre modèle animal génétique de dépression et d'anxiété la lignée de rats **Wistar Kyoto (WKY)** originellement développée comme lignée témoin normotensive aux rats hypertensifs développés pour l'étude des maladies cardiovasculaires (Okamoto et Aoki 1963). Ces rats présentent des altérations comportementales et neuroendocriniennes retrouvées dans les modèles animaux classiques de dépression (hyper-réactivité de l'HPA, augmentation du comportement de résignation dans le FST,...) (Will, Aird, et Redei 2003).

drogue	dose	sexe	récompense	motricité
amphétamine	0,001-0,1 mg/kg i.v.	♂	Ø auto-administration <sup>1</sup>	
cocaïne	20 mg/kg	♂ ♀		↑ locomotion <sup>2</sup>
	6 *5-10-20 mg/kg			Ø sensibilisation <sup>2</sup>
	3-5-10 mg/kg i.p.	♂	Ø CPP <sup>3</sup>	
nicotine	0,03 mg/kg i.v.	♂	↓ auto-administration <sup>4</sup>	
	4*0,4 ou 0,8 mg/kg	♂	Ø CPP <sup>5</sup>	
	10% oral	♂ ♀	↑ Consommation <sup>6</sup>	
	3 / 5 / 7 % oral	♂	↑ Consommation <sup>7</sup>	

**Tableau 10 : Vulnérabilité aux drogues psychostimulantes (cocaïne, amphétamine) et à la nicotine et l'alcool chez les rats Wistar Kyoto**

<sup>1</sup>Meyer et al. 2010 ; <sup>2</sup>Cailhol et Mormède 1999 ; <sup>3</sup>Dennis et al. 2012 ; <sup>4</sup>De la Garza 2005 ; <sup>5</sup>Rauhut et al. 2008 ;

<sup>6</sup>Razafimanalina, Mormède, et Velley 1997 ; <sup>7</sup>Yaroslavsky et Tejani-Butt 2010

Chez les rats WKY (**Tableau 10**), on observe une diminution de leur sensibilité aux effets moteurs aigus de la cocaïne mais ceux-ci expriment une sensibilisation comportementale (<sup>2</sup>Cailhol et Mormède 1999) et une CPP (<sup>3</sup>Dennis et al. 2012) à cette drogue. Les résultats montrent également une diminution de la sensibilité des rats WKY aux effets renforçants de l'amphétamine (<sup>1</sup>Meyer et al. 2010) et de la nicotine (<sup>4</sup>De la Garza 2005; <sup>5</sup>Rauhut et al. 2008).

Enfin, les rats WKY consomment plus d'alcool à différentes concentrations (<sup>6</sup>Razafimanalina, Mormède, et Velley 1997 ; <sup>7</sup>Yaroslavsky et Tejani-Butt 2010).

Enfin, une reproduction dirigée de rats Wistar présentant une forte préférence pour l'alcool a permis d'établir 4 lignées de **rats Fawn-Hooded (FH)** (D H Overstreet et Rezvani 1996) représentant de modèles animaux d'alcoolisme. Les rats Fawn-Hooded pourraient pourtant également constituer un modèle animal génétique de la dépression, puisqu'ils présentent un taux basal élevé de corticostérone plasmatique, un comportement de résignation prononcé dans le FST et une altération des fonctions neuroendocriniennes modulées par la 5-HT (David H Overstreet et al. 2007).

Les résultats sur la vulnérabilité aux drogues, peu nombreux concernant les psychostimulants, (**Tableau 11**) montrent une diminution de la sensibilité des rats FH aux effets moteurs de l'amphétamine (<sup>1</sup>Hall et al, 2001) et de la cocaïne (<sup>2</sup>Hall et al, 2001 ; <sup>3</sup>Broderick et al, 2006). Les résultats montrent une forte consommation d'alcool (<sup>4</sup>Amir H Rezvani, Parsian, et Overstreet 2002 ; <sup>6</sup>A H Rezvani, Overstreet, et Janowsky 1991 ; <sup>7</sup>Goodwin, Bergeron, et Amit 2000) et un effet hypo-locomoteur (<sup>5</sup>Criswell et al. 1994) et anxiogène (<sup>4</sup>Amir H Rezvani, Parsian, et Overstreet 2002) de cette drogue chez les rats FH.

drogue	dose	sexe	récompense	motricité	dépression-anxiété
amphétamine	0,5 mg/kg i.p.	♂		↓ Locomotion <sup>1</sup>	
cocaïne	10-20 mg/kg	♂		↓ Locomotion <sup>2</sup>	
	10 mg/kg	♂		↓ Locomotion <sup>3</sup>	
alcool	10% oral		↑ Consommation <sup>4</sup>		↑ interaction sociale, EPM, vocalisations <sup>4</sup>
	1 g/kg i.p.			↓ Locomotion <sup>5</sup>	
	10% oral		↑ Consommation <sup>6</sup>		
	#%	♂	↑ Consommation <sup>7</sup>		

**Tableau 11: Vulnérabilité aux drogues psychostimulantes (cocaïne, amphétamine) et à la nicotine et l'alcool chez les rats Fawn-Hooded**

<sup>1</sup>Hall et al, 2001 ; <sup>2</sup>Hall et al, 2001 ; <sup>3</sup>Broderick et al, 2006 ; <sup>4</sup>Amir H Rezvani, Parsian, et Overstreet 2002 ; <sup>5</sup>Criswell et al. 1994 ; <sup>6</sup>A H Rezvani, Overstreet, et Janowsky 1991 ; <sup>7</sup>Goodwin, Bergeron, et Amit 2000

*En conclusion, les modèles de dépression, découverts de manière fortuite, ont été plus utilisés pour déterminer la consommation d'alcool et la sensibilité aux effets moteurs des psychostimulants que pour étudier le lien entre phénotype dépressif et vulnérabilité aux drogues psychostimulantes.*

*(iii) La sélection bidirectionnelle de phénotypes comportementaux extrêmes dans les tests de dépression*

Les épreuves comportementales classiques, décrites précédemment, ont été utilisées afin de sélectionner les animaux présentant un phénotype extrême. L'identification de sous-populations présentant une vulnérabilité ou une résistance à un aspect de la dépression constitue une stratégie prometteuse pour identifier les mécanismes sous-tendant les différences de susceptibilité à développer cette pathologie observée chez l'homme. Toutefois, ces modèles de criblage sélectif de phénotypes extrêmes ont été relativement peu utilisés pour l'étude de la vulnérabilité aux drogues.

L'utilisation du FST pour la reproduction dirigée de rats Sprague-Dawley a conduit à deux lignées présentant une faible activité motrice (**Swim Low-Active rats désignés swLo**) ou une forte activité motrice (**Swim High-Active rats désignés swHi**) dans cette épreuve (Weiss, Cierpial, et West 1998). Les rats swLo présentent d'autres altérations comportementales et neurobiologiques associées à la dépression et représentent un bon modèle expérimental pour étudier le mécanisme d'action des antidépresseurs.

Concernant leur vulnérabilité aux drogues psychostimulantes, les rats SwLo sont moins sensibles aux effets moteurs de l'amphétamine que les rats SwHi (West 1999 ; Lin et al. 2012). S'il a été montré une augmentation de la consommation de cocaïne et d'amphétamine par voie orale chez les rats SwLo (Weiss et al. 2008), ceux-ci s'auto-administrent moins ces drogues par voie intraveineuse (Lin et al, 2012). Il semblerait donc que les rats SwLo soient moins sensibles aux effets moteurs et renforçants des drogues psychostimulantes. Les résultats de consommation orale sont effectivement à analyser avec prudence ; en effet, le goût aversif des drogues, leur délai d'action au niveau du SNC et la consommation de faibles volumes de drogues administrées par voie orale limitent la pertinence de ce paradigme pour étudier les effets renforçants des psychostimulants (Meisch 2001).

Le test de résignation apprise a conduit à la reproduction dirigée de rats Sprague-Dawley présentant une vulnérabilité (**cLH (congenitally learned helpless)**) ou une résilience (**cNLH (congenitally non-learned helpless)**) à développer un comportement de résignation suite aux chocs électriques imprédictibles et inévitables du test de résignation apprise (Lachman et al. 1992). Les rats de ce modèle d'interaction entre stress et vulnérabilité à la dépression présentent des altérations comportementales et neurobiologiques associées à la dépression (comportement de résignation prononcé dans le FST, diminution de la consommation d'une solution sucrée...) (Willner et Mitchell 2002).

Il a été montré dans ce modèle un effet antidépresseur de la nicotine (Semba et al. 1998; Ferguson et al. 2000) et une forte propension à la consommation d'alcool, particulièrement chez les femelles (Vengeliene et al. 2005).

Enfin, le modèle des **souris dépressives Rouen**, utilisée dans notre étude, est également un modèle basé sur la reproduction dirigée de souris sélectionnées pour leurs phénotypes comportementaux extrêmes dans le TST. Ce modèle est détaillé dans le paragraphe suivant.

*La sélection bidirectionnelle de phénotypes comportementaux extrêmes dans les tests de dépression représente des modèles trop peu caractérisés pour conclure sur la vulnérabilité aux drogues psychostimulantes et à l'alcool.*

### **(3) Conclusion générale**

La synthèse de la bibliographie sur le lien entre phénotype dépressif et vulnérabilité aux drogues psychostimulantes et à l'alcool permet de tirer quelques conclusions intéressantes :

- ✓ Certains modèles, comme les stress chroniques modérés imprédictibles et la défaite sociale réalisée de façon intermittente, étudient plus les conséquences durables du stress que l'impact du phénotype dépressif sur la vulnérabilité aux drogues. Les résultats montrent clairement que le stress augmente la vulnérabilité aux drogues, ce lien entre stress et addiction et les mécanismes sous-tendant cette association sont déjà bien documentés dans la littérature.

- ✓ Les études basées sur des expériences sociales négatives appliquées à des périodes critiques telles que le sevrage et l'adolescence (modèles de subordination sociale et de privation maternelle longue) montrent que les animaux présentant un phénotype dépressif caractérisé à l'âge adulte, présentent une plus forte vulnérabilité aux drogues. Toutefois, très peu de travaux ont étudié les mécanismes neurobiologiques sous-tendant la vulnérabilité accrue aux drogues chez ces animaux.
- ✓ Enfin, l'utilisation de modèles animaux génétiques de dépression constitue une voie prometteuse pour étudier le lien entre phénotype dépressif et vulnérabilité aux drogues ; cependant, ces modèles sont encore peu caractérisés et peu utilisés à cette fin

#### IV. Le modèle des souris H/Rouen

Le modèle des souris dépressives Rouen, initié en avril 1995, a été élaboré grâce à une reproduction dirigée de souris de la souche non consanguine CD1 (Charles River, France) présentant des réponses remarquablement différentes dans l'épreuve du TST (Vaugois et al. 1996; El Yacoubi et al. 2003). Les critères de sélection, qui sont restés les mêmes depuis la création de ce modèle de dépression, sont un score d'immobilité élevé (>115 s) chez les **souris « résignées » H/Rouen** (H pour helpless) et un score d'immobilité faible (<35 s) pour les **souris « non résignées » NH/Rouen** (NH pour Non Helpless) lors d'une épreuve qui dure 6 minutes. Par la suite, il est apparu indispensable de créer une lignée témoin présentant un phénotype intermédiaire entre celui des souris H/Rouen et NH/Rouen, les **souris I/Rouen**.

Sont reprises dans les paragraphes suivants les principales caractéristiques comportementales, neurochimiques et électrophysiologiques des différentes lignées de souris.

##### (1) Caractéristiques comportementales des différentes lignées de souris Rouen

La sélection de phénotypes extrêmes dans le TST a conduit à l'obtention de traits dépressifs comportementaux stables dès les premières générations, à la fois dans le TST et le FST. Après une dizaine de croisements sélectifs, les différences de scores d'immobilité entre les souris résignées H/Rouen (*H pour Helpless*) et les souris non résignées NH/Rouen (*NH*)

*pour Non Helpless*) se sont renforcées aussi bien dans l'épreuve de TST que de FST, jusqu'à obtenir des scores de sélection proches de 100 % à S14.

Les souris résignées H/Rouen présentent une forte immobilité dans le TST et dans le FST, reflétant leur comportement de résignation face aux conditions expérimentales. Les souris NH/Rouen présentent quant à elle une très faible immobilité dans le TST et le FST, avec une forte corrélation entre les scores d'immobilité dans ces 2 épreuves ( $r=0.848$ ;  $P=0.001$ ) (El Yacoubi et al. 2003).

En réponse à l'exposition à un nouvel environnement, les souris H/Rouen présentent une activité locomotrice (activité exploratoire horizontale et verticale) plus faible que les souris NH/Rouen (El Yacoubi et al, 2003).

Divers arguments démontrent que les scores d'immobilité des souris H/ et NH/Rouen dans le TST et le FST ne sont pas liés à leur différence d'activité motrice mais correspondent bien à un comportement de résignation différent :

- Des études de corrélation montrent que le temps d'immobilité dans le TST ou le FST et l'activité locomotrice ne sont pas corrélées (El Yacoubi et al, 2003).
- L'administration aiguë d'antidépresseurs tricycliques (imipramine, désipramine) et d'inhibiteurs de la recapture de 5-HT (citalopram, paroxétine, fluoxétine) réduit le temps d'immobilité dans le TST chez les souris H/Rouen (El Yacoubi et al, 2003).
- Un traitement chronique avec la fluoxétine et l'agomélatine réduit le temps d'immobilité dans le TST chez les souris H/Rouen sans altérer leur activité locomotrice (El Yacoubi et al. 2011).

D'autres données sont en faveur d'un phénotype de type dépressif chez les souris H/Rouen. Outre leur comportement de résignation dans le TST et le FST, et leur hypoactivité locomotrice dans un nouvel environnement, l'existence d'une anhédonie a également été mise en évidence, dès la 13<sup>ème</sup> génération, par la faible préférence d'une solution sucrée agréable au goût dans le paradigme de choix entre deux biberons, l'un contenant de l'eau et l'autre 2% de

saccharose (El Yacoubi et al 2011). L'anhédonie, évaluée par ce test, est corrigée par l'administration chronique d'antidépresseurs (fluoxétine, agomélatine).

Enfin, le comportement des souris H/Rouen et NH/Rouen a été évalué dans le test de résignation apprise (LH). Les résultats ont montré une augmentation de la latence à échapper aux chocs électriques chez les souris H/Rouen ; de plus, la présence d'un rappel au cours de la procédure de LH induit une stabilité du comportement de résignation dans le temps (Bougarel et al. 2011). Le comportement de résignation apprise est corrigé par l'administration chronique d'antidépresseurs (fluoxétine) chez les souris H/Rouen.

## **(2) Modifications de l'architecture du cycle veille/sommeil chez les souris H/Rouen**

Les troubles du sommeil, en particulier les altérations de l'architecture du sommeil chez les patients dépressifs, ont été largement décrits dans la littérature. Ainsi, des enregistrements poly-somnographiques montrent que les souris H/Rouen et NH/Rouen ont un cycle circadien de veille et de sommeil très classique ; cependant les souris H/Rouen passent moins de temps en éveil, et plus de temps en sommeil lent (SWS) et paradoxal (REMS) que les souris NH/Rouen. Elles ont un sommeil plus fragmenté, et présentent une diminution significative de la latence d'apparition du sommeil paradoxal (El Yacoubi et al 2003).

Des études complémentaires montrent chez les souris H/Rouen femelles (S12-S14) une altération de la régulation homéostatique du sommeil. Après une période de privation de sommeil, on observe une absence de rebond de sommeil, contrairement à ce qui est observé dans d'autres lignées de souris et chez les souris NH/Rouen (Popa et al. 2006).

## **(3) Altérations hormonales et neurochimiques chez les souris H/Rouen**

Au vu des altérations comportementales des souris H/Rouen, la question s'est posée de savoir si elles pouvaient être liées, au moins partiellement, à des modifications des substrats neurobiologiques liées à l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (axe HPA) ou à la neurotransmission sérotoninergique.

Comparées aux souris NH/Rouen, les souris H/Rouen présentent un taux sanguin basal de corticostérone (équivalent du cortisol chez l'homme) plus élevé (El Yacoubi et al, 2003), ce



qui peut être rapproché de l'hypercortisolémie souvent observée chez les patients souffrant de dépression. Ces souris présentent également une hyper-réactivité de l'axe HPA lors d'une situation de stress.

Les souris femelles H/Rouen présentent également, par rapport aux souris NH/Rouen, des taux tissulaires de 5-HT plus élevés dans le cortex préfrontal (CPF) et dans l'hippocampe (Hc) et une densité de 5-HTT plus élevée dans le cortex moteur (El Yacoubi et al, 2003). Des études plus récentes ont été réalisées en collaboration avec le Dr L. Denoroy, afin de mieux caractériser le profil neurochimique des différentes lignées de souris femelles, et notamment d'étudier d'autres systèmes monoaminergiques. Le tableau suivant récapitule les altérations observées chez les souris H/Rouen dans plusieurs régions cérébrales (**Tableau 12** adapté du Poster P1.103. SDN, Lyon, 2013).

Les résultats ne montrent pas d'altérations dans les taux tissulaires de DA ou de ses métabolites, mais des changements dans les taux de NA et particulièrement de 5-HT et de ses métabolites, suggérant une diminution de la vitesse de renouvellement de la 5-HT dans le CPF et le striatum.

	NA	5-HT	5-HIAA	5-HIAA/5-HT	DA	DOPAC	DOPAC/DA
<b>CPF</b>	↑ <sup>*</sup>	∅	↓ <sup>*</sup>	↓ <sup>□</sup>	∅	∅	∅
<b>Hc</b>	∅	∅	↓ <sup>s</sup>	∅	∅	∅	∅
<b>Striatum</b>	-	↓ <sup>□</sup>	↓ <sup>*</sup>	↓ <sup>s</sup>	∅	∅	∅
<b>Hypothalamus</b>	↓ <sup>□</sup>	∅	∅	∅	∅	∅	∅
<b>cervelet</b>	↑ <sup>s</sup>	∅	↓ <sup>□</sup>	∅	∅	∅	∅

**Tableau 12** : Taux tissulaires des neurotransmetteurs et de leurs métabolites dans différentes régions cérébrales chez les souris H/Rouen (différences significatives : \*par rapport aux souris NH/ et I/Rouen ; <sup>□</sup> par rapport aux souris NH/Rouen et <sup>s</sup> par rapport aux souris I/Rouen). Ces résultats montrent des altérations principalement au niveau des systèmes 5-HT et NA.

#### (4) Caractéristiques fonctionnelles des auto-récepteurs 5HT<sub>1A</sub>

Les autorécepteurs somatodendritiques 5-HT<sub>1A</sub> jouent un rôle important dans la régulation de la neurotransmission sérotoninergique et dans la physiopathologie de la dépression, leur

expression (Naudon et al. 2002) et leur statut fonctionnel (El Yacoubi et al, 2003) ont donc été évalués chez les souris femelles H/Rouen.

Une analyse auto-radiographique a montré que les souris H/Rouen, par rapport aux souris NH/Rouen, présentent une densité plus élevée de récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> restreinte au cortex frontal et dans certaines régions du système limbique (hippocampe, amygdale) et dans le DRN ; un traitement chronique avec la fluoxétine diminue la densité de ces récepteurs (Naudon et al, 2002).

De plus, les résultats montrent que chez les souris H/Rouen, l'administration de 8-OHDPAT (un agoniste spécifique des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>) induit une hypothermie plus forte et une inhibition des neurones du DRN à des doses plus faibles que chez les souris NH/Rouen ; ces altérations sont corrigées par l'administration chronique de fluoxétine (El Yacoubi et al, 2003). Ainsi, la forte expression des auto-récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et leur contrôle plus efficace contribueraient à la diminution de l'activité des neurones 5-HT du DRN, et au phénotype dépressif des souris H/Rouen.

Enfin, il a été montré, chez les souris H/Rouen, une diminution d'expression de la protéine p11, impliquée dans l'adressage des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> à la membrane cellulaire et intervenant probablement dans la physiopathologie de la dépression (Svenningsson et al. 2006). En effet, chez les patients dépressifs, le taux d'expression de cette protéine est également diminué (Svenningsson et Greengard 2007). Les souris KO pour le gène de la protéine p11 présentent un phénotype dépressif et le taux d'expression de cette protéine, altéré dans des modèles animaux de dépression, est corrigé par l'administration d'antidépresseurs (imipramine) et la thérapie électroconvulsive.

Par conséquent, toutes ces études mettent en évidence une forte altération du système sérotoninergique chez les souris H/Rouen, aussi bien au niveau de la synthèse et de la libération de 5-HT qu'au niveau de ses récepteurs.

## **(5) Exploration d'autres mécanismes neurobiologiques**

Malgré la forte implication des récepteurs glutamatergiques métabotropiques dans le stress et dans la dépression, il n'a pas été montré de différence dans la densité des récepteurs

mGluR7 et mGluR8 dans les sous-régions de l'hippocampe entre les souris H/ et NH/Rouen (O'Connor et al. 2013) ; cependant la stimulation pharmacologique des récepteurs mGluR2/3 induit un effet de type antidépresseur dans le TST chez les souris H/Rouen (Campo et al. 2011).

## (6) Conclusion

Le tableau ci-dessous résume les altérations comportementales, neurochimiques et électrophysiologiques des souris H/Rouen, qui peuvent être apparentées aux dysfonctionnements observés chez les patients souffrant de dépression (**Tableau 13**).

Critère	Modélisation chez les souris H/Rouen
Résignation	↑ Temps d'immobilité (TST et FST) ↑ latence d'échappement (LH)
Anhédonie	↓ Consommation de sucrose 2%
Altérations du sommeil	Fragmentation du sommeil Augmentation du temps de SP Diminution de la latence de SP Altération de la régulation homéostatique du sommeil après privation de SP
Perturbation de l'axe HPA	↑ [CORT] sérique basal
Retard psychomoteur	↓ (dans un nouvel environnement)
Altération de la transmission 5-HT	↑ [5-HT] dans le CPF et l'Hc Hypersensibilité des autorécepteurs 5-HT <sub>1A</sub> ↓ [p11]
Réponse aux traitements antidépresseurs (chronique)	↓ Temps d'immobilité (TST) ↓ anhédonie ↓ densité de récepteurs 5-HT <sub>1A</sub>

**Tableau 13** : Liste des symptômes de la dépression modélisés chez les souris H/Rouen

## **Chapitre 5 : Hypothèses physiopathologiques du lien entre la dépression et la vulnérabilité à la cocaïne**

Un large réseau de structures cérébrales, interconnectées et régulant les émotions, la récompense et les fonctions cognitives, est impliqué à la fois dans la physiopathologie de la dépression et dans la mise en place progressive de l'addiction à la cocaïne. Néanmoins, malgré la connaissance relativement avancée de ces substrats neurobiologiques, il est surprenant de trouver peu de données dans la littérature proposant des hypothèses neurobiologiques sur la comorbidité de la dépression et de l'addiction, en général, et à la cocaïne, en particulier.

Dans l'optique d'aborder cette question, nous nous sommes intéressés aux structures cérébrales dont le fonctionnement est altéré à la fois chez les patients souffrant de dépression et chez les individus dépendants à la cocaïne. Nous avons également tiré parti des études chez l'animal pour identifier les altérations neuronales et moléculaires qui pourraient être impliquées dans l'association de ces deux pathologies.

### **I. Structures cérébrales dont le fonctionnement est altéré dans la dépression et dans l'addiction à la cocaïne : approche clinique**

En nous basant sur les données de neuro-imagerie chez l'homme, nous avons recensé, les régions cérébrales présentant des dysfonctionnements morphologiques et fonctionnels majeurs dans l'addiction et dans la dépression. Ceux-ci sont répertoriés dans le **Tableau 14**.

Il est intéressant de constater un recouvrement des régions affectées dans ces deux pathologies. Ces régions sont centrées sur : le **cortex préfrontal**, ayant un rôle critique dans le contrôle des fonctions cognitives, et le **striatum ventral** (ou noyau accumbens) et l'**amygdale** impliqués dans la motivation, la récompense et la formation des mémoires émotionnelles (Cardinal et al. 2002 ; Volkow et Baler 2013).

Structures cérébrales		Dépression	Addiction
CPF	Volume	↓ cortex Cing Ant Subgénéral <sup>1</sup>	↓ cortex Cing Ant et OF <sup>2</sup>
	Activité basale	↑ cortex Cing Ant Subgénéral <sup>3</sup>	↓ cortex Cing Ant, OF et préfrontal dorsolatéral <sup>4</sup>
	Réactivité	↑ ou ↓ cortex Cing Ant Subgénéral, cortex préfrontal ventro-médian <sup>5,6,7</sup> (films/visages tristes ou joyeux)  ↓ cortex préfrontal dorsolatéral <sup>8</sup>	↑ cortex Cing Ant, OF et préfrontal dorsolatéral <sup>9,10,11,12</sup> (stimuli associés à la drogue)  ↓ cortex préfrontal dorso-médian (images à valence positive) <sup>20</sup>
Noyau Accumbens	Volume	↓ ou Ø <sup>13</sup>	↓ ou Ø <sup>14</sup>
	Activité basale	↓ ou Ø <sup>15</sup>	-
	Réactivité	↓ (récompenses monétaires) <sup>16</sup>  ↓ (images associées à une récompense) <sup>17</sup>  Ø (mots à valence positive) <sup>18</sup>	↓ (récompenses naturelles, images plaisantes) <sup>19,20</sup>  ↑ (stimuli associés à la drogue) <sup>9,23,24</sup>
Amygdale	Volume	↓ ou Ø <sup>13</sup>	↓ ou Ø <sup>14</sup>
	Activité basale	↑ <sup>21</sup>	-
	Réactivité	↑ (visages tristes ou mots à valence négative) <sup>8,22</sup>	↑ (stimuli associés à la drogue) <sup>9,11</sup>

**Tableau 14 : Principales altérations cérébrales relevées dans la dépression et à l'addiction à la cocaïne**

<sup>1</sup>Drevets et al. 1997 ; <sup>2</sup>Ersche et al. 2011, 2013 ; <sup>3</sup> Mayberg 2009 ; <sup>4</sup> Volkow et al. 2011 ; <sup>5</sup>Drevets et al. 1997 ; <sup>6</sup>Beauregard et al. 1998 ; <sup>7</sup>Keedwell et al. 2005 ; <sup>8</sup>Siegle et al. 2007 ; <sup>9</sup>Grant et al. 1996 ; <sup>10</sup>Breiter et al. 1997 ; <sup>11</sup>Childress et al. 1999 ; <sup>12</sup>Goldstein et Volkow 2011 ; <sup>13</sup>Russo et Nestler 2013 ; <sup>14</sup>Mackey et Paulus 2013 ; <sup>15</sup>Heller et al. 2013 ; <sup>16</sup>Pizzagalli et al. 2009 ; <sup>17</sup>Robinson et al. 2012 ; <sup>18</sup>Epstein et al. 2006 ; <sup>19</sup>Breiter et al. 1997 ; <sup>20</sup>Asensio et al. 2010 ; <sup>21</sup>Drevets et al. 1992 ; <sup>22</sup>Fu et al. 2004 ; <sup>23</sup>Kilts et al. 2001 ; <sup>24</sup>Wexler et al. 2001

Certaines données du tableau sont divergentes, certes en raison de différences méthodologiques, mais surtout probablement en raison de l'existence de diverses formes de dépression et du large panel de symptômes observés chez les individus dépressifs, ainsi que de l'hétérogénéité des profils des usagers de cocaïne (durée et quantité de cocaïne consommées, existence d'une poly-consommation de drogues...).

C'est particulièrement le cas de l'activité basale et de la réactivité hémodynamique ou métabolique du cortex préfrontal chez les individus dépressifs où des résultats opposés sont observés. Par ailleurs, la forte complexité structurale et fonctionnelle de cette structure, à la fois dans la délimitation des sous-régions et dans les patterns distincts de connexion, rend la comparaison des résultats dans les deux pathologies difficile.

Les résultats concernant la réactivité de l'amygdale et du NAC, dans la dépression et dans l'addiction à la cocaïne, sont au contraire relativement consensuels. Nous pouvons en outre dégager de ces comparaisons des similitudes dans ces deux pathologies, en particulier une diminution de la réactivité du NAC en réponse à des récompenses naturelles, et une réactivité accrue de l'amygdale en réponse à des stimuli émotionnels négatifs ou associés à la cocaïne. Ces données suggèrent ainsi un mécanisme commun à la dépression et à l'addiction, qui s'incarne dans la saillance attribuée aux événements stressants ou associés à la drogue, au détriment des récompenses naturelles et des expériences positives.

Si l'ensemble de ces données permet d'orienter les études de comorbidité vers certaines régions cérébrales présentant des dysfonctionnements dans ces deux pathologies, elles n'apportent que des corrélats neurobiologiques et peu d'informations sur les mécanismes neurobiologiques sous-tendant l'association de la dépression et de la vulnérabilité à l'addiction à la cocaïne.

## **II. Altérations structurales et moléculaires au niveau du noyau accumbens relevées dans la dépression et dans la vulnérabilité à la cocaïne : approche préclinique**

Sur le plan comportemental, la cocaïne et le stress chronique, utilisé pour induire un état de type dépressif, montrent des effets croisés puisque une défaite sociale répétée ou des CUMS sensibilisent les animaux à l'exposition ultérieure de cocaïne, et qu'inversement, l'administration chronique de cocaïne augmente la susceptibilité des animaux au stress social (Covington et Miczek 2005).

Un nombre croissant d'études montrent des similitudes dans les mécanismes de plasticité qui se mettent en place au niveau du NAC, et qui semblent favoriser à la fois la susceptibilité à l'addiction et aux pathologies liées au stress comme la dépression.

L'exposition répétée à la cocaïne, tout comme le stress de défaite sociale ou les CUMS, provoquent une hypertrophie de l'arborisation dendritique des neurones moyens épineux du NAC, une augmentation de la densité d'épines dendritiques dans le NAC (Robinson et Kolb 1999; Nestler 2001 ; Bessa 2013), ainsi qu'un renforcement de la force des synapses glutamatergiques au niveau des neurones dopaminergiques de l'ATV (Saal et al. 2003).

Ces observations suggèrent le développement de neuroadaptations cérébrales communes qui pourraient être impliquées dans l'association de la dépression et de l'addiction à la cocaïne (Robinson et Kolb 2004; Russo et Nestler 2013; Sun, et al. 2013). Il a été proposé que la susceptibilité (ou la résilience) à la dépression et à l'addiction, chez l'animal, puisse être soutenue par des dysfonctionnements moléculaires (facteurs de transcription, neurotrophiques, épigénétiques...) intervenant spécifiquement dans les changements de plasticité structurale au niveau du noyau accumbens (**Tableau de Russo et Nestler 2013**).

Protein class	Protein	Effect in depression models	Effect in addiction models
Transcription factor	CREB	↑ Susceptibility	↓ Drug reward
	NF-κB	↑ Susceptibility	↑ Drug reward
	ΔFOSB	↓ Susceptibility	↑ Drug reward
	SRF	↓ Susceptibility	No effect
	β-catenin*	↓ Susceptibility	NA
Signalling	BDNF-TRKB	↑ Susceptibility	↑ Cocaine reward or ↓ cocaine reward <sup>†</sup> ↓ Morphine reward
	GluA2	↓ Susceptibility	↑ Drug reward
	RGS4	↓ Susceptibility <sup>‡</sup>	↓ Drug reward
	RAC1	↓ Susceptibility	↓ Drug reward
	Dynorphin	↑ Susceptibility	↓ Drug reward
Epigenetic	HDAC (class I) inhibition	↓ Susceptibility	↑ Drug reward <sup>  </sup>
	HDAC5 <sup>†</sup>	↓ Susceptibility	↓ Drug reward
	G9a inhibition	↑ Susceptibility	↑ Drug reward
	DNMT inhibition	↓ Susceptibility	↑ Drug reward

**Tableau 15 : Exemples de facteurs moléculaires, au niveau du noyau accumbens, impliqués dans la susceptibilité (ou la résilience) à la dépression et la vulnérabilité aux drogues (Russo et Nestler 2013)**

Trois facteurs moléculaires apparaissent comme de bons candidats pour l'étude de la comorbidité de la dépression et de l'addiction : le **BDNF** (pour Brain Neurotrophic Derived Factor) et le **NF-κB** (pour nuclear factor-kappa B), deux facteurs de transcription dont l'induction est impliquée à la fois dans la susceptibilité à développer un phénotype dépressif et la vulnérabilité à la cocaïne, et la **G9a**, enzyme de méthylation des histones, dont l'inhibition favorise le développement de ces deux phénotypes. Ces trois protéines modulent également la plasticité morphologique du NAC induite par des stress répétés ou l'exposition à la cocaïne.

D'autres protéines, comme **Rac1** ou **RGS4** intervenant en interaction avec les protéines G dans plusieurs voies de signalisation ou les histones déacétylases (**HDAC**) de classe I ou de classe II comme l'HDAC5, apparaissent au contraire comme des facteurs favorisant la résilience à la dépression et à la consommation de drogues.

Les autres facteurs comme **CREB**, **ΔFosB** ou la **dynorphine** interviendraient de façon beaucoup plus complexe dans les interactions entre dépression et addiction.





## OBJECTIF DE LA THESE

---

Comme nous l'avons mentionné au cours de ce manuscrit, la comorbidité des troubles dépressifs et des conduites addictives est un phénomène très courant en psychiatrie, or les bases physiopathologiques de cette association ne sont pas bien comprises, ce qui constitue un frein au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Dans ce contexte, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la co-occurrence des troubles dépressifs et anxieux chez un même individu et aux liens entre un tel phénotype et la vulnérabilité à la cocaïne. Pour cela, nous avons utilisé le modèle animal génétique de dépression décrit précédemment, le modèle des souris H/Rouen, afin d'aborder ces différentes questions.

Dans un premier temps, nous avons poursuivi la caractérisation du phénotype des différentes lignées de souris utilisées en étudiant leur comportement anxieux dans différents paradigmes expérimentaux (Chapitre 1). Nos résultats ont montré que les souris H/Rouen manifestent des comportements anxieux plus prononcés que les souris NH/ et I/Rouen dans différentes épreuves comportementales.

Comme nous ne disposions d'aucune information relative aux effets comportementaux des drogues psychostimulantes dans les différentes lignées de souris, nous avons ensuite caractérisé leur sensibilité aux effets psychomoteurs de la cocaïne (Chapitre 2). Nos résultats ont montré qu'il existe des différences de sensibilité aux effets moteurs aigus de la cocaïne chez les différentes lignées de souris, les souris H/Rouen étant moins sensibles que les souris NH/Rouen. Ces différences de sensibilité à la cocaïne s'estompent après l'exposition répétée à cette drogue, puisqu'elle conduit à l'expression d'une sensibilisation comportementale identique.

Nous avons ensuite évalué la vulnérabilité de ces trois lignées de souris aux effets renforçants de la cocaïne, en utilisant le paradigme classique de CPP qui permet d'évaluer la valeur motivationnelle acquise par les indices environnementaux associés à l'exposition à cette drogue (Chapitre 3). Nos résultats ont montré, d'une part, que la préférence de place conditionnée induite par la cocaïne est plus forte chez les souris femelles H/Rouen, que chez les souris NH/ et I/Rouen, et qu'il existe de façon intéressante une corrélation entre le

phénotype résigné des souris et leur score de CPP. Chez les souris mâles, nous n'avons pas observé de différence de scores de CPP entre les souris H/ et NH/Rouen, indiquant que l'influence du phénotype dépressif sur la vulnérabilité à la cocaïne est plus forte chez les souris femelles que chez les souris mâles.

Dans une dernière partie, nous avons tiré profit de la corrélation entre le phénotype dépressif et la sensibilité accrue aux indices contextuels accompagnant l'exposition à la cocaïne, chez les souris femelles H/Rouen, pour explorer les mécanismes neuronaux à la base de cette association.

Nous avons tout d'abord comparé les circuits neuronaux recrutés lors de l'expression de la CPP induite par la cocaïne, en suivant l'expression de Fos par immunohistochimie chez les trois lignées de souris (Chapitre 4). Nos résultats ont montré que les différences de CPP chez les trois lignées de souris sont associées à des différences de réactivité neuronale dans un réseau de régions interconnectées. En particulier, nous avons observé une plus forte réactivité du cortex cingulaire, du noyau accumbens dans sa partie « shell », de l'amygdale basolatérale et du subiculum ventral chez les souris H/Rouen, ce qui, compte tenu des différentes fonctions attribuées à ces régions, pourrait être en lien avec une plus grande susceptibilité à former et rappeler des associations contexte-drogue et jouer un rôle crucial dans la vulnérabilité à la cocaïne.

Finalement, des études ont été entamées pour étudier, par western blot, l'expression du BDNF qui, au niveau du noyau accumbens, intervient à la fois dans la manifestation des comportements dépressifs et addictifs (Chapitre 5). Les expériences et l'analyse des premiers résultats sont en cours.



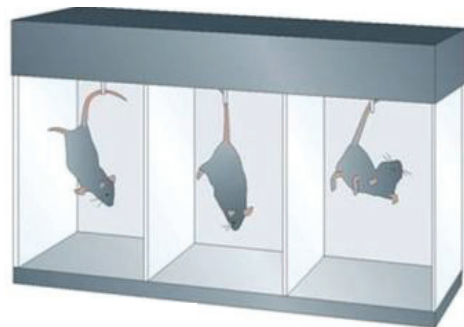
# **MATERIELS ET METHODES**

---

## (A) Animaux

Toutes les expériences sont réalisées sur des souris mâles et femelles, âgées de 8 à 16 semaines, issues des lignées H/, NH/ et I/ Rouen développées par El Yacoubi et al, 2003 et appartenant aux générations F36 à F43 pour les lignées H/ et NH/Rouen, et F18 à F25 pour la lignée I/Rouen.

Dans le cadre du processus de sélection, les souris sont criblées dans le test de suspension par la queue (une fois pour les lignées H/ et NH/Rouen, et 3 fois à une semaine d'intervalle pour la lignée I/Rouen) à l'âge de 6 semaines afin d'établir leur phénotype résigné, non résigné et intermédiaire. Le TST est réalisé avec un appareil informatisé (Bioseb, Vitrolles, France) qui permet de tester 6 animaux à la fois. Les souris sont suspendues par la queue, à l'aide d'un ruban adhésif, à un crochet relié à un manomètre. Ce dernier transmet les mouvements à un ordinateur qui calcule la durée totale d'immobilité pendant 6 min. Cent pour cent des souris mâles et femelles H/ et NH/Rouen ont atteint le critère de sélection (durée d'immobilité supérieure à 115 s pour les souris H/Rouen, et inférieure à 35 s pour les souris NH/Rouen) tandis que 63.2% des souris I/Rouen mâles et 65% des souris I/Rouen femelles ont atteint ce critère (durée d'immobilité comprise entre 35 et 115 s).



**Figure 7 : Vérification du phénotype des souris lors du processus de sélection dans le test de suspension par la queue.**

*Une forte immobilité dans ce test est un indice de comportement pseudo-dépressif ou résigné.*

Les animaux sont hébergés par groupe (n=2 à 8) dans des cages en Plexiglas dans une animalerie conventionnée (numéro d'agrément : A 69 388 0101) contrôlée en température ( $21\pm 1^\circ\text{C}$ ) et soumis à un cycle lumière-obscurité de 12h/12h (lumière de 7h à 19h). Ils ont libre accès à la boisson et la nourriture.

Une semaine avant les expériences de comportement, les animaux sont placés individuellement dans une cage, pesés et habitués régulièrement à l'expérimentateur. Le jour du test comportemental, la cage d'hébergement des souris est placée dans la pièce d'expérimentation 30 min avant le test, afin qu'elles s'habituent à ce nouvel environnement.

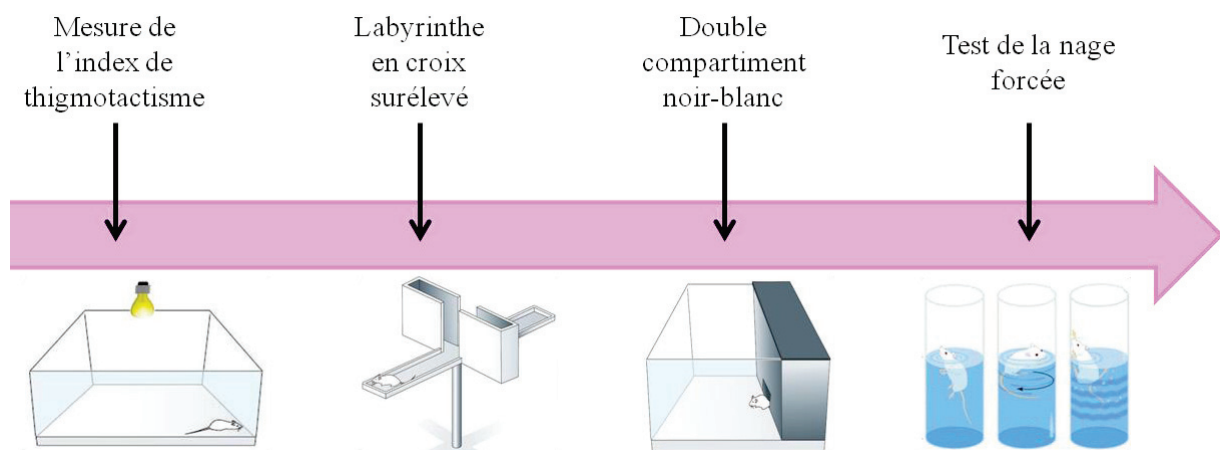
Toutes les expériences comportementales sont réalisées entre 9h et 18h, et effectuées conformément à la Directive européenne (Dir. CE n°86/609) et la réglementation française (Décret n° 87-848, relatif aux soins et à l'utilisation des animaux de laboratoire). Les protocoles utilisés dans cette thèse ont été évalués au préalable par le comité d'éthique animale interne à l'Université Claude Bernard (n°....).

## (B) Traitement pharmacologique

La cocaïne (chlorhydrate de cocaïne, Cooper, France) est dissoute dans une solution saline (NaCl 0.9%) et est administrée par voie intrapéritonéale (i.p.) dans un volume de 10 mL/kg.

## (C) Expériences comportementales

Pour compléter la caractérisation comportementale du phénotype des souris, et notamment établir une éventuelle corrélation entre trait pseudo-dépressif et trait anxieux, des expériences visant à évaluer la réactivité émotionnelle des différentes souris sont réalisées sur les mêmes animaux, à 5 à 7 jours d'intervalle, en commençant par les épreuves considérées comme les moins stressantes pour un rongeur.



**Figure 8 :** Tests comportementaux utilisés pour mesurer la réactivité émotionnelle des souris

*Les tests sont réalisés à 5 à 7 jours d'intervalle et comprennent la mesure de l'index de thigmotactisme, le labyrinthe en croix surélevé, le double compartiment noir-blanc et le test de la nage forcée.*

Toutes les expériences comportementales décrites sont réalisées à l'aide d'un système muni d'une caméra qui permet de détecter et de mesurer les déplacements de l'animal (Videotrack system, Viewpoint, Lyon, France).

## I. Tests comportementaux relatifs à l'anxiété

### (1) Index de thigmotactisme

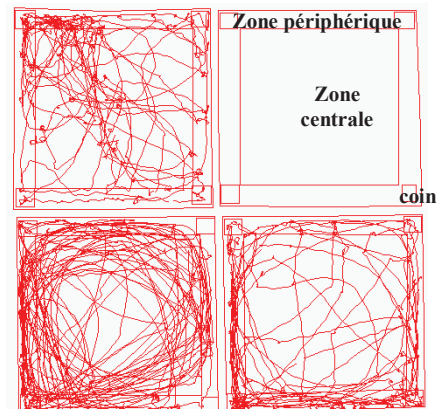
L'actimètre est constitué de 4 enceintes carrées (longueur, largeur, hauteur : 50x50x45 cm). L'activité locomotrice des souris est enregistrée, dans l'obscurité totale pendant une durée de 15 min. Le plancher de l'actimètre a été virtuellement divisé en une zone périphérique, une zone centrale et 4 coins.

Les paramètres suivants sont analysés : distance parcourue totale et ratio de thigmotactisme, calculé comme la distance parcourue dans la zone périphérique divisée par la distance totale parcourue.

### (2) Labyrinthe en croix surélevé

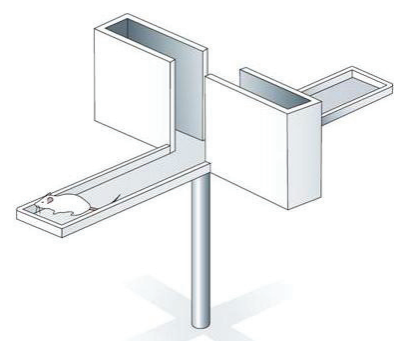
Le labyrinthe en croix surélevé est constitué de deux bras ouverts et de deux bras fermés noirs (longueur, largeur, hauteur : 40x6x15 cm) en Plexiglas reliés par une plateforme centrale. Les bras ouverts ont des rebords en Plexiglas de 5 mm de haut, afin d'empêcher les animaux de tomber. Ce dispositif est surélevé à 50 cm du sol, et placé dans l'obscurité totale. Au début de la session, les souris sont placées tête face au bras ouvert. L'activité des souris est analysée pendant une durée de 5 min.

Les paramètres analysés sont : le pourcentage d'entrées et le temps dans les bras ouverts, et la distance totale parcourue.



**Figure 9 : Mesure de l'index de thigmotactisme**

*Un ratio de thigmotactisme élevé, reflétant une tendance à rester sur la périphérie, près des murs, est un indice de comportement anxieux.*



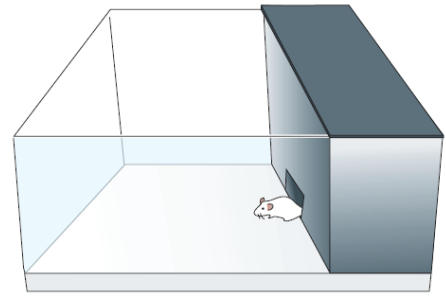
**Figure 10 : Labyrinthe en croix surélevé**

*Une diminution du temps passé dans les bras ouverts constitue un indice de comportement anxieux.*



### (3) Double compartiment noir-blanc

**Procédure :** Le double compartiment noir-blanc est un dispositif en Plexiglas (longueur, largeur, hauteur : 20x 20x30 cm) constitué d'un compartiment noir fermé par un couvercle et d'un compartiment blanc fortement éclairé par une lampe halogène afin d'obtenir une luminosité d'environ 200 lux ; les deux compartiments sont reliés par une ouverture de 6 cm de hauteur. Au début de la session, les souris sont placées dans le compartiment noir, tête face au compartiment blanc, pendant une période de 5 min.



**Figure 11 : Double compartiment noir-blanc**

*Une diminution du temps passé dans le compartiment blanc éclairé constitue un indice de comportement anxieux.*

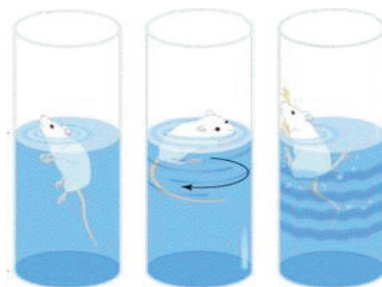
Le temps passé dans le compartiment blanc éclairé et la distance totale parcourue sont analysés.

## II. Tests comportementaux relatifs à la dépression

### Test de la nage forcée

Les souris sont placées pendant 6 min dans un cylindre en Plexiglas (hauteur : 25 cm, Ø : 10 cm) contenant 9 cm d'eau maintenue à la température de 21-23 °C. Cette profondeur d'eau ne permet pas à l'animal de poser ses pattes postérieures sur le fond du cylindre.

La durée d'immobilité est mesurée à l'aide d'un chronomètre.



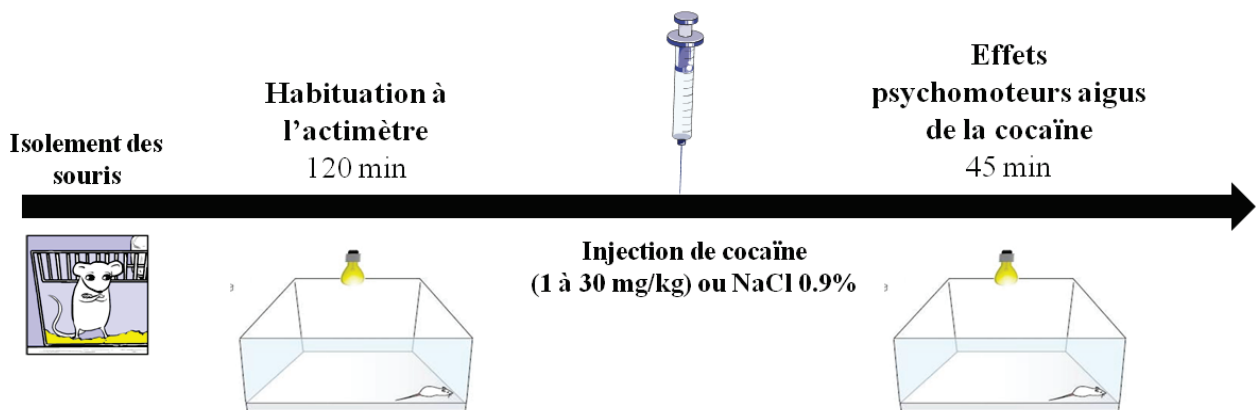
**Figure 12 : Test de la nage forcée**

*Le phénotype résigné des souris est évalué dans le test de la nage forcée. Une forte immobilité dans ce test est un indice de comportement résigné.*

### III. Etude des effets psychomoteurs de la cocaïne

#### (1) Procédure d'étude des effets psychomoteurs aigus de la cocaïne

Suite à nos expériences antérieures montrant des différences importantes d'activité locomotrice entre les différentes lignées de souris lorsque celles-ci sont placées dans un environnement nouveau, nous avons introduit une période d'habituation à l'enceinte de l'actimètre. Ainsi, les souris sont habituées durant 120 min à l'enceinte de l'actimètre, avant d'être injectées avec différentes doses de cocaïne (1-3-10-20-30 mg/kg i.p.) ou de NaCl 0.9% (10 ml/kg). Les paramètres suivants sont analysés : la distance totale parcourue durant les 45 min suivants les injections et les valeurs d'ED50 (dose de cocaïne produisant 50% de l'activité locomotrice maximale) lors de l'établissement de la courbe effet-dose.



**Figure 13** : Protocole pour l'étude des effets moteurs aigus de la cocaïne.

#### (2) Procédure d'étude de la sensibilisation comportementale à la cocaïne

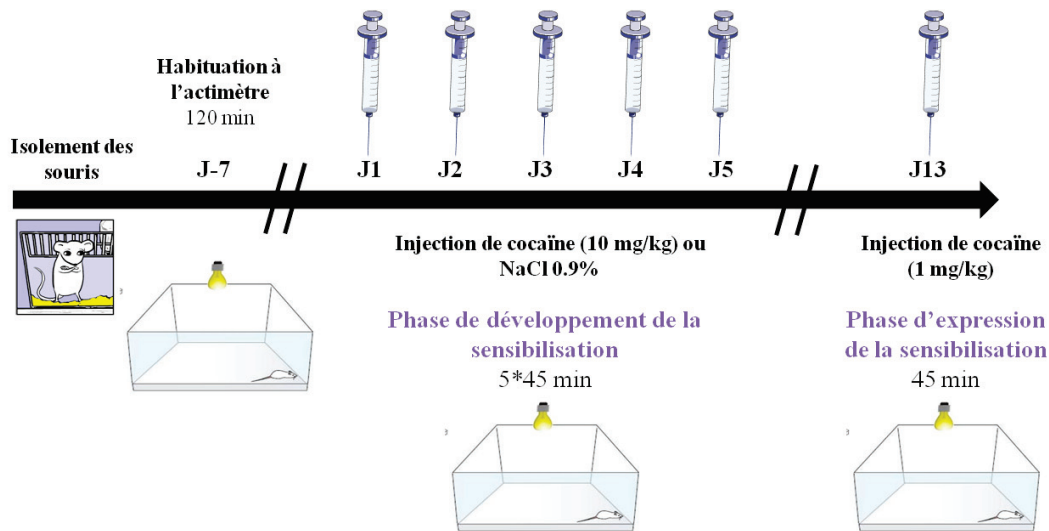
Sept jours avant le début de l'expérience, les souris sont habituées durant 120 min à l'enceinte de l'actimètre.

Lors de la phase de développement de la sensibilisation comportementale, les souris sont placées durant 30 min dans l'actimètre, puis injectées avec la cocaïne (10 mg/kg i.p.) ou du NaCl 0.9% (10 ml/kg) et leur activité locomotrice enregistrée durant 45 min. Ces injections sont répétées pendant 5 jours consécutifs.

L'expression de la sensibilisation comportementale est évaluée 7 jours après la dernière injection de drogue ou de solvant en ré-administrant aux animaux une dose faible de cocaïne

(1 mg/kg i.p.). Cette dose faible de cocaïne a été choisie pour éviter le développement trop important de comportements stéréotypés chez les animaux sensibilisés.

Les paramètres suivants ont été analysés : la distance totale parcourue et le nombre de redressements (lors de deux périodes de 2 min, aux temps 5'-7' et 17'-19').



**Figure 14** : Protocole pour l'étude de la sensibilisation comportementale à la cocaïne.

#### IV. Etude des effets récompensants de la cocaïne

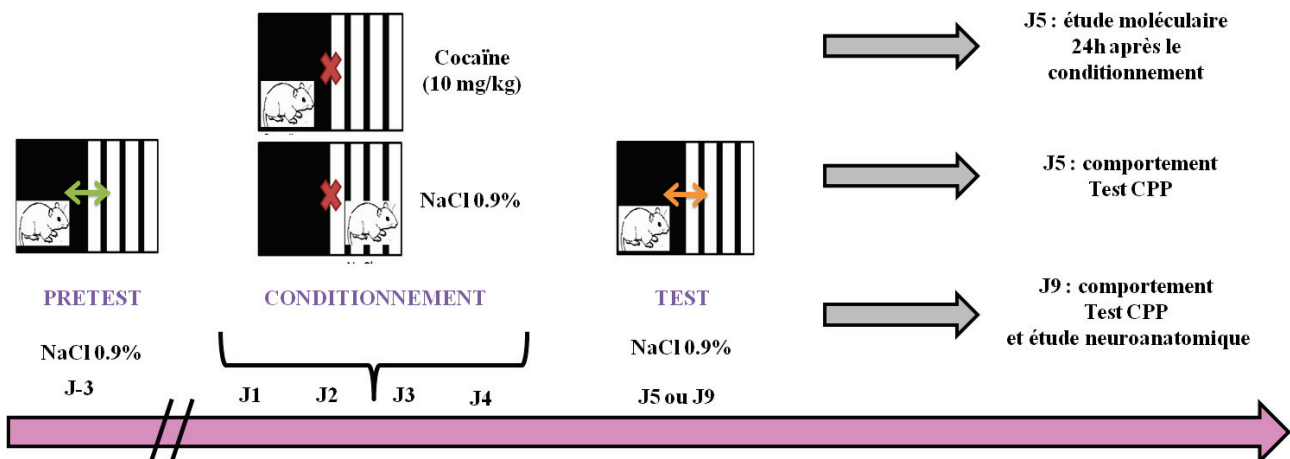
Le dispositif de CPP utilisé est constitué de deux compartiments en Plexiglas (longueur, largeur, hauteur : 20x20x30 cm) distincts à la fois par des indices visuels et tactiles. Un compartiment est noir avec un sol recouvert d'une grille métallique percée de trous, l'autre compartiment possède deux parois blanches opposées et deux parois blanches rayées de noir, et un sol lisse en Plexiglas. Les deux compartiments communiquent par une ouverture de 6 cm de hauteur qui peut être bloquée par une porte. L'ensemble de l'appareil est faiblement éclairé par une lampe halogène permettant un éclairage faible d'environ 1 lux. La position et les mouvements des souris sont détectés grâce au système Videotrack.

Le protocole de CPP est constitué de trois phases :

Une **phase de pré-conditionnement** appelée également **phase de prétest** : L'animal explore librement les deux compartiments pendant 15 min. Les animaux qui présentent une préférence initiale pour un compartiment particulier, c'est-à-dire ceux qui passent plus de 70% de leur temps dans un des deux compartiments, sont éliminés de la procédure de CPP.

Une **phase de conditionnement** : L'animal est conditionné à recevoir chaque jour, pendant 4 ou 8 jours, alternativement une injection de NaCl 0.9% et une injection de cocaïne (10 mg/kg) dans un compartiment associé à l'injection ; les animaux témoins ne reçoivent que des injections de NaCl 0.9%. Chaque session de conditionnement dure 30 min. Les deux injections sont réalisées le matin et l'après-midi avec un intervalle d'au moins 4 heures, et l'ordre des injections est inversé chaque jour pour éviter à l'animal d'associer les effets de la cocaïne à un moment particulier de la journée.

Une **phase de test de préférence** : Vingt-quatre heures (J6) ou 5 jours (J10) après la dernière session de conditionnement, l'animal explore de nouveau librement les deux compartiments, et la préférence pour le compartiment préalablement associé à la cocaïne est mesurée pendant 15 min. Le score de préférence de place pour le compartiment associé à la cocaïne est mesuré en soustrayant le temps passé lors du prétest au temps passé lors du test ; ce score de préférence est utilisé comme indicateur des effets récompensants de la drogue. Chez les animaux témoins, ce score est déterminé en prenant un compartiment de référence de façon aléatoire.



**Figure 15** : Protocole pour l'étude des effets récompensants de la cocaïne dans le test de préférence de place conditionnée.

En complément de ces expériences où la préférence de place conditionnée induite par la cocaïne est étudiée en absence de drogue, nous avons également réalisé le même protocole en réinjectant la cocaïne aux animaux lors de la phase de test, afin de différencier les propriétés motivationnelles des indices environnementaux associés à la cocaïne des effets intéroceptifs de la drogue.

## **(D) Etude neuroanatomique**

Nous avons choisi d'étudier les dysfonctionnements cérébraux qui sous-tendent la préférence de place pour la cocaïne observée chez les différentes lignées de souris, en suivant l'expression de c-fos par immunohistochimie lors du test de CPP réalisé 5 jours après la dernière session de conditionnement.

### **I. Perfusion des animaux**

Les souris sont anesthésiées avec du pentobarbital (50 mg/kg i.p.) (Centravet Lapalisse) puis rapidement perfusées par voie intracardiaque avec du NaCl 0,9% et du paraformaldéhyde (PFA 4%) (Sigma-Aldrich) dissous dans du tampon phosphate (PB 0,1 M, pH=7,4). Le cerveau est ensuite prélevé, post-fixé une nuit à 4°C dans une solution de PFA 4% et placé dans une solution de PB 0,1 M, pH=7,4 contenant 30% de sucrose pendant 72h. Les cerveaux sont alors congelés dans une solution d'isopentane ou 2-methyl-butane à -33°C pendant 5 min, puis conservés à -20°C entourés de parafilm. Les cerveaux sont enfin coupés à l'aide d'un cryostat en coupes frontales de 30 µm d'épaisseur, et conservées à 4°C dans une solution de PB 10 mM, pH=7,4 contenant 0,9% de NaCl et 0,1% d'azide de sodium.

### **II. Immunohistochimie de la protéine c-Fos**

L'approche neuroanatomique est basée sur l'immunohistochimie de la protéine Fos. Le protocole utilisé comprend l'utilisation d'un anticorps primaire spécifique révélé par la méthode avidine-biotine marquée à la peroxydase et d'un chromogène alliant la 3-3'-diaminobenzidine tétrahydrochloride (DAB) et le chlorure de nickel (NiCl<sub>2</sub>), induisant une coloration bleu-noire des neurones exprimant Fos en présence de peroxydase et peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

Les différentes étapes de la détection immunohistologique sont décrites dans le tableau suivant. Entre chacune d'elles, les coupes de cerveau sont rincées 3 fois 10 min dans du tampon PB contenant 0.9% de NaCl et 0.3% de Triton X-100 (PBST) à 4°C et sous agitation. Toutes les incubations et les rinçages sont réalisés à 4°C, excepté l'étape de révélation réalisée à température ambiante.

<b>incubation</b>	<b>réactif</b>	<b>dilution</b>	<b>temps</b>
<b>Anticorps primaire de lapin dirigé contre la protéine c-Fos dilué dans du PBST + 1% sérum pré-immun de chèvre</b>	Anticorps sc-52 Santa Cruz, USA	1/8000	72h
<b>Anticorps secondaire biotinylé de chèvre anti-lapin dilué dans du PBST + 1% sérum pré-immun de chèvre</b>	Vector Laboratories	1/1000	2h
<b>Complexe Avidine-Biotine marqué à la peroxydase</b>	Vector Laboratories	1/200	2h
<b>Révélation DAB-NiCl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Sigma-Aldrich		10 min

**Tableau 16 : Etapes de la détection immuno-histologique**

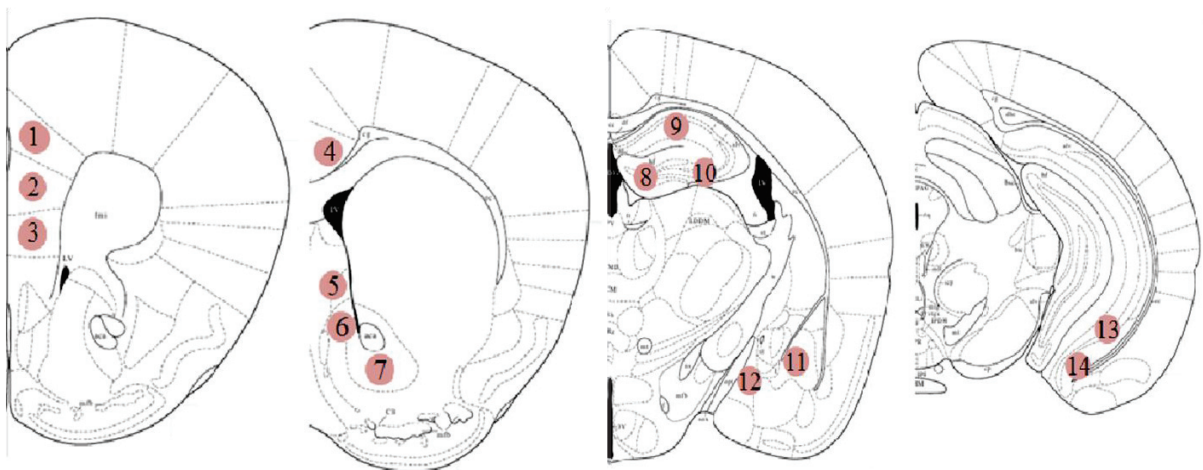
La révélation de l'activité de la peroxydase se fait dans du tampon Tris-HCl 50 mM, pH 7.4 contenant 0.05 % de diaminobenzidine (DAB) (Sigma-Aldrich), 0.1 % de NiCl<sub>2</sub> (Sigma-Aldrich), et 0.01 % de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; Sigma-Aldrich), pendant 10 min.

### **III. Montage et coloration des coupes**

Les coupes sont montées sur des lames gélatinées et séchées à température ambiante pendant une nuit. Afin de délimiter précisément les structures cérébrales à analyser, elles sont colorées au rouge neutre (1%, pH=4,8) (Sigma-Aldrich) pendant 3 min puis déshydratées rapidement dans des bains d'alcool de concentrations croissantes (75%-95%-95%-100%-100%). L'éthanol est ensuite éliminé par deux bains successifs d'Ottix pendant 2 min. Les lames sont montées sous lamelle avec du Depex (Gurr, Royaume-Uni).

#### IV. Observation et analyse des coupes

Une analyse qualitative des coupes est entreprise, à l'aide d'un microscope photonique (Axioskop 20, Zeiss, Allemagne), afin d'identifier les régions cérébrales à quantifier. L'analyse quantitative des données anatomiques est quant à elle réalisée à l'aide d'un système informatique d'analyse d'images équipé du logiciel Mercator (ExploraNova, La Rochelle, France). Le contour des coupes et des structures anatomiques sont dessinés au grossissement x2,5 tandis que les neurones immunomarqués sont quantifiés au grossissement x10. Pour chaque région, trois coupes sont analysées bilatéralement. La densité moyenne de cellules immuno-réactives (nombre total de cellules comptées divisé par la surface de mesure en mm<sup>2</sup>) est déterminée et utilisée pour l'analyse statistique. Les structures analysées sont représentées et standardisées grâce à l'atlas de Paxinos et Franklin, 2001.



**Figure 16 :** Représentations des régions sélectionnées pour la quantification d'après l'atlas de Paxinos et Franklin, 2001

La densité des neurones *c-fos* immuno-réactifs est quantifiée dans les régions suivantes :

Bregma +1.98 à -1.70 : <sup>1</sup>**CING1**(cortex cingulaire 1), <sup>2</sup>**PRL** (cortex prélimbique) et <sup>3</sup>**IL** (cortex infralimbique)

Bregma +1.18 à +0.98 : <sup>4</sup>**CING2** (cortex cingulaire 2), <sup>5</sup>**LSV** (septum latéral ventral), <sup>6</sup>**ACB SHELL** (noyau accumbens shell) et <sup>7</sup>**ACB CORE** (noyau accumbens core)

Bregma -1.34 à -1.945 : <sup>8</sup>**DG** (gyrus denté dorsal), <sup>9</sup>**CA1** (corne d'Ammon 1 dorsale), <sup>10</sup>**CA3** (corne d'Ammon 3 dorsale), <sup>11</sup>**BLA** (amygdale basolatérale) et <sup>12</sup>**MEA** (amygdale médiale)

Bregma -3.28 à -3.52 : <sup>13</sup>**CA1-V** (corne d'Ammon 1 ventrale) et <sup>14</sup>**SUBICULUM** (subiculum ventral)

## **(E) Western Blot**

Nous avons choisi d'étudier les dysfonctionnements cérébraux qui sous-tendent la préférence de place pour la cocaïne observée chez les différentes lignées de souris, en étudiant l'expression de  $\Delta$ Fos B et du BDNF par Western Blot 24h après la dernière session de conditionnement de préférence de place.

La technique de Western Blotting est une technique semi-quantitative permettant d'étudier l'expression d'une protéine spécifique. Les protéines sont tout d'abord séparées en fonction de leur taille à l'aide d'une électrophorèse sur gel d'acrylamide, en conditions dénaturantes, puis elles sont transférées sur une membrane où elles sont mises en évidence de manière spécifique à l'aide d'anticorps. La révélation est enfin réalisée par chimioluminescence.

### **I. Préparation des tissus**

Vingt-quatre heures après la dernière session de conditionnement de CPP, les souris sont décapitées et leur cerveau est prélevé rapidement puis congelé à  $-80^{\circ}\text{C}$ . Le cortex préfrontal, le noyau accumbens et le striatum dorsal sont punchés, selon les coordonnées neuro-anatomiques de Paxinos et Franklin, 2001, à l'aide d'emporte-pièces de 1.20 et 1.50 mm de diamètre, sur des coupes de cerveaux d'épaisseur 240  $\mu\text{m}$ . Les tissus prélevés sont conservés à  $-80^{\circ}\text{C}$  dans des tubes eppendorf jusqu'à l'extraction des protéines.

Les tissus prélevés sont repris dans 10 volumes (mg tissu/ $\mu\text{L}$ ) de milieu d'homogénéisation contenant une solution de RIPA (100 mM Tris, 300 mM NaCl, 2% NP-40, 1% sodium déoxycholate et 0.2% SDS) et un cocktail d'inhibiteurs de protéases et d'EDTA (Halt Protease Inhibitor Cocktail, Thermo-Scientific). Les tissus sont ensuite soniqués (3 pulses de 10 s avec une pause de 10 s sur glace entre chaque pulse) et placés sur glace pendant 1 heure. Puis ils sont centrifugés 20 min (14000 rpm,  $4^{\circ}\text{C}$ ) et les surnageants prélevés sont dénaturés dans 2.5 volumes de tampon de charge (SDS,  $\beta$ -mercaptoéthanol) dans un bain-marie pendant 6 min à  $95^{\circ}\text{C}$ . Les échantillons sont conservés à  $-80^{\circ}\text{C}$  jusqu'à la procédure d'électrophorèse.

Les concentrations protéiques sont déterminées à l'aide d'un spectrophotomètre, par un test de Bradford (1 M NaOH, 0.02% Triton X-100, Quick Start Bradford Dye Reagent, Bio-rad).



## II. Electrophorèse et transfert des protéines

Des quantités égales (30 µg) d'échantillons de protéines et 3 µL de standard de masse moléculaire coloré (Unstained Protein ECL, Bio-Rad) sont chargés et séparés par électrophorèse, en conditions dénaturantes, sur un gel de gradient de polyacrylamide 4-20% (Bio-Rad 4-20% Mini-PROTEAN® TGX™ Precast Gel) pendant 40 min à 200 V (tampon de migration Tris-Glycine/SDS, Bio-rad). Après migration, les gels sont mis à équilibrer pendant 10 min dans le tampon de transfert (Tris-Glycine, Bio-rad) et le transfert est réalisé sur membrane de PVDF (polyfluorure de vinylidène) pendant 40 min à 90 V.

## III. Immunodétection

Une coloration rouge Ponceau est réalisée pour vérifier la qualité de l'étape de transfert et découper la membrane. Puis la membrane est lavée dans du TBST (Tris-buffered saline, 0,1% Tween 20), et incubée 1 h dans du tampon de blocage (3% Non-Fat Dry Milk, Bio-rad).

Incubation (PBST + 1% BSA)	Réactif	dilution	temps
Anticorps primaire de lapin dirigé contre la protéine $\beta$ -actine	Anticorps	1/40000	24h
Anticorps primaire de lapin dirigé contre la protéine $\Delta$ Fos B	Anticorps sc-7203 Santa Cruz, USA	1/500	24h
	Anticorps #9890 Cell Signaling Technology	1/500	24h
Anticorps primaire de lapin dirigé contre la protéine BDNF	Anticorps sc-20981 (H-117) Santa Cruz, USA	1/5000	24h
	Anticorps sc-546 (N20) Santa Cruz, USA	1/500	24h
Anticorps secondaire biotinylé de chèvre anti-lapin	Bio-rad	1/20000	1h
Streptactin HRP	Bio-rad	1/10000	1h

**Tableau 17 : Etapes de la détection immunologique**

Les différentes étapes de la détection immunologique sont décrites dans le tableau suivant et réalisées à 4°C, excepté pour l'étape de l'anticorps secondaire. Entre chacune d'elles, les membranes sont rincées 3 fois 5 min dans du TBST à température ambiante et sous agitation. Différents anticorps primaires dirigés contre  $\Delta$  Fos B et le BDNF ont été testés.

La révélation enzymatique est effectuée grâce au kit ECL Plus (0.1 mL/cm<sup>2</sup> Enhanced Chemiluminescence Plus, Amersham), pendant 5 min. La membrane est révélée par un imageur (Fusion X7, Vuilbert Lourmat, plateforme CeCil) et la quantification des protéines est réalisée à l'aide du système ImageJ (NIH). La masse moléculaire des protéines détectées est déterminée grâce au marqueur de masse.

Les résultats sont alors normalisés par rapport à l'actine puis exprimés en pourcentage d'augmentation par rapport à la moyenne des contrôles, qui a été fixée à 100%.

## **(F) Analyses statistiques**

Les analyses statistiques sont réalisées grâce au logiciel Statview 5.0 (Abacus Concepts, Etats-Unis). Pour les expériences comportementales, la distribution des variables est normale ; une ANOVA à deux facteurs est réalisée, suivie d'un test post-hoc de Student-Newman Keuls. Pour les expériences de neuro-anatomie et de western blot, la distribution des variables s'écarte de la normalité et les analyses statistiques sont effectuées par le test non paramétrique de Kruskal Wallis. Pour les études de corrélation, un test non paramétrique de Spearman est utilisé.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM (erreur standard de la moyenne). Les valeurs de probabilité inférieures à 5% ont été considérées comme statistiquement significatives.

# **RESULTATS EXPERIMENTAUX**

---

# Chapitre 1 : Poursuite de la caractérisation phénotypique des différentes lignées de souris

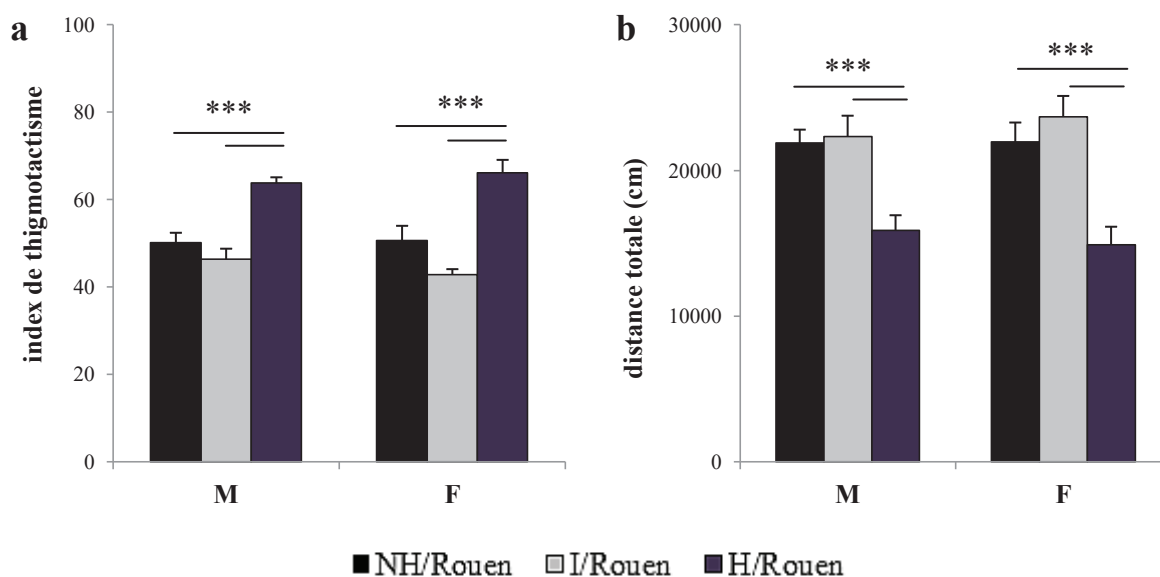
## I. Etude du comportement anxieux

De nombreuses études cliniques montrent une forte prévalence des troubles anxieux chez les patients souffrant de dépression (Pollack 2005). L'objectif est de déterminer si les souris résignées H/Rouen présentent également un comportement anxieux dans différents paradigmes expérimentaux.

Les tests comportementaux utilisés dans cette étude sont des tests d'exploration classiques dans lesquels les animaux sont confrontés à une situation conflictuelle, conflit entre la motivation à explorer un environnement nouveau, et l'évitement des zones aversives ou potentiellement dangereuses du dispositif utilisé. Trois épreuves ont été sélectionnées pour évaluer le comportement anxieux des différentes lignées de souris : l'open-field permettant la mesure de l'index de thigmotactisme, le labyrinthe en croix surélevé et le double compartiment noir-blanc.

Les résultats de ce chapitre font partie de la première publication intitulée « *The H/Rouen mouse model displays depression-like and anxiety-like behaviours* » (2013); ne sont présentés, dans ce manuscrit, que les résultats des tests comportementaux que j'ai réalisés moi-même à la génération F40 pour les souris H/ et NH/Rouen, et F22 pour les I/Rouen. Les résultats de l'article, obtenus à des générations antérieures, seront cependant discutés.

Dans un premier temps, nous avons étudié l'activité exploratoire des différentes lignées de souris dans « **l'open-field** », et nous avons évalué l'index de thigmotactisme qui correspond au ratio de la distance parcourue par les animaux dans la zone périphérique sur la distance totale. Ce paramètre est considéré comme un bon outil de mesure du niveau d'anxiété chez les rongeurs (**Figure 17**).



**Figure 17** : Evaluation du comportement anxieux des différentes lignées de souris dans l'open-field

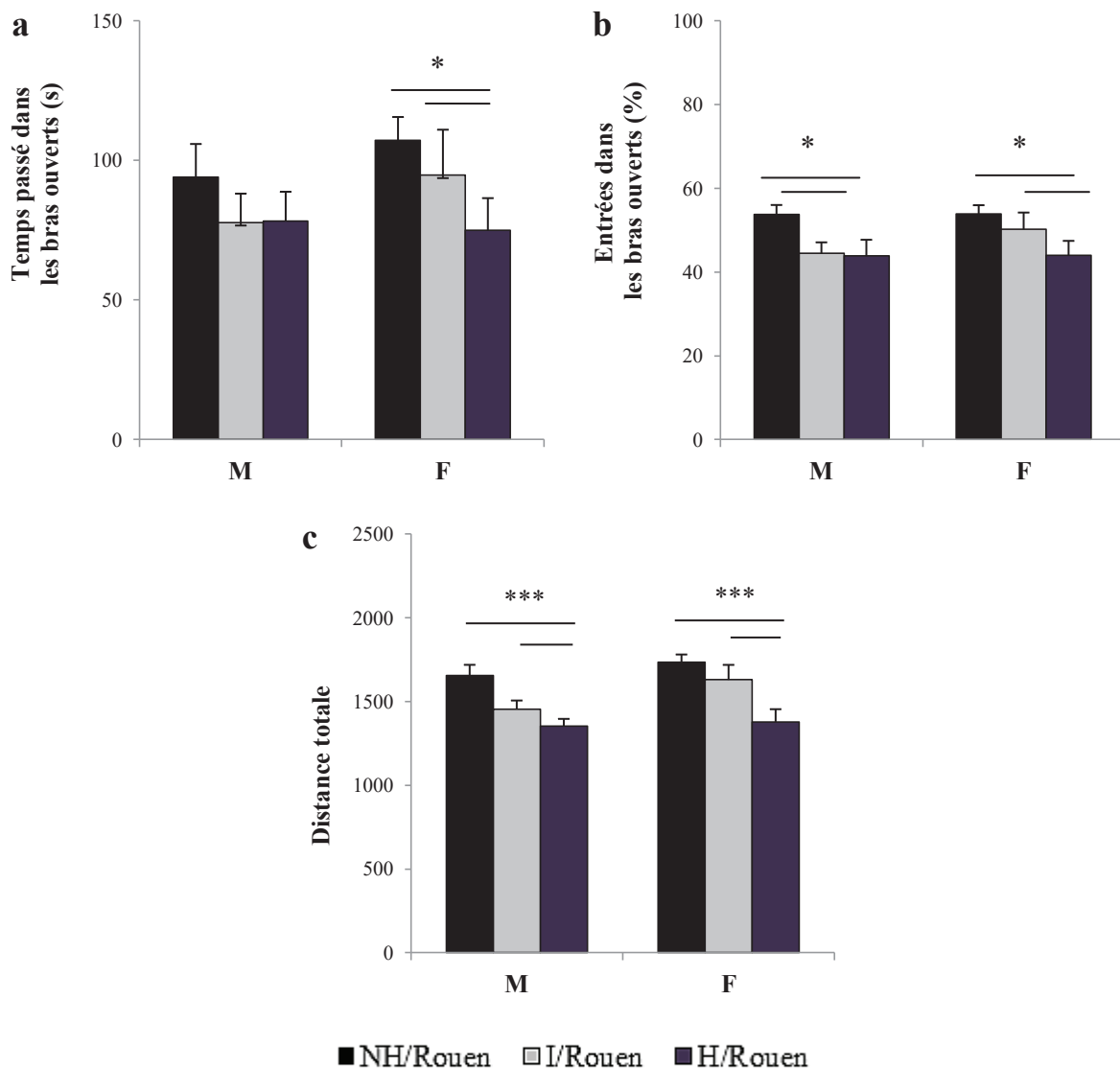
L'activité exploratoire des animaux ( $n=12$ ) est représentée par l'index de thigmotactisme (a) et par la distance totale parcourue (b) chez les souris mâles (M) et femelles (F). Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  sem lors d'une période de 45min. \*\*\*  $p < 0.001$  H/Rouen vs NH ou I/Rouen.

La mesure de l'index de thigmotactisme (**Figure 17 a**) montre que les souris H/Rouen mâles et femelles explorent plus la zone périphérique de l'open-field que les souris NH/Rouen et I/Rouen [effet lignée,  $F(2,66)=37.73$ ,  $p < 0.001$  ; post-hoc : \*\*\* $p < 0.001$  H/Rouen vs NH/ et I/Rouen]. Cette tendance à rester en périphérie, au contact des murs de l'open-field, reflète un comportement plus anxieux chez les souris H/Rouen dans ce paradigme expérimental.

Les résultats montrent également une activité locomotrice plus faible chez les souris H/Rouen mâles et femelles (**Figure 17 b**), par rapport aux souris NH/Rouen et I/Rouen [effet lignée,  $F(2,66)=21.55$ ,  $p < 0.001$  ; post-hoc : \*\*\* $p < 0.001$  H/Rouen vs NH/ et I/Rouen], alors qu'elle est similaire chez les souris NH/Rouen et I/Rouen.

- Ces premiers résultats sur la mesure de l'index de thigmotactisme sont en faveur d'un comportement plus anxieux chez les souris H/Rouen que dans les autres lignées de souris.

Nous avons ensuite évalué le comportement anxieux des différentes lignées de souris dans le **labyrinthe en croix surélevé** dans lequel les bras ouverts sont considérés comme anxiogènes (**Figure 18**).



**Figure 18** : Evaluation du comportement anxieux dans le test du labyrinthe en croix surélevé

L'anxiété des animaux ( $n=12$ ) est évaluée par le temps passé dans les bras ouverts anxiogènes (a) et par le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts (par rapport au nombre total d'entrées) (b). L'activité locomotrice est évaluée quant à elle par la distance totale parcourue (c). Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  sem, lors d'une période de 5 min chez les souris mâles (M) et femelles (F). \*  $p < 0.05$  et \*\*\*  $p < 0.001$  H/Rouen vs NH/ ou I/Rouen.

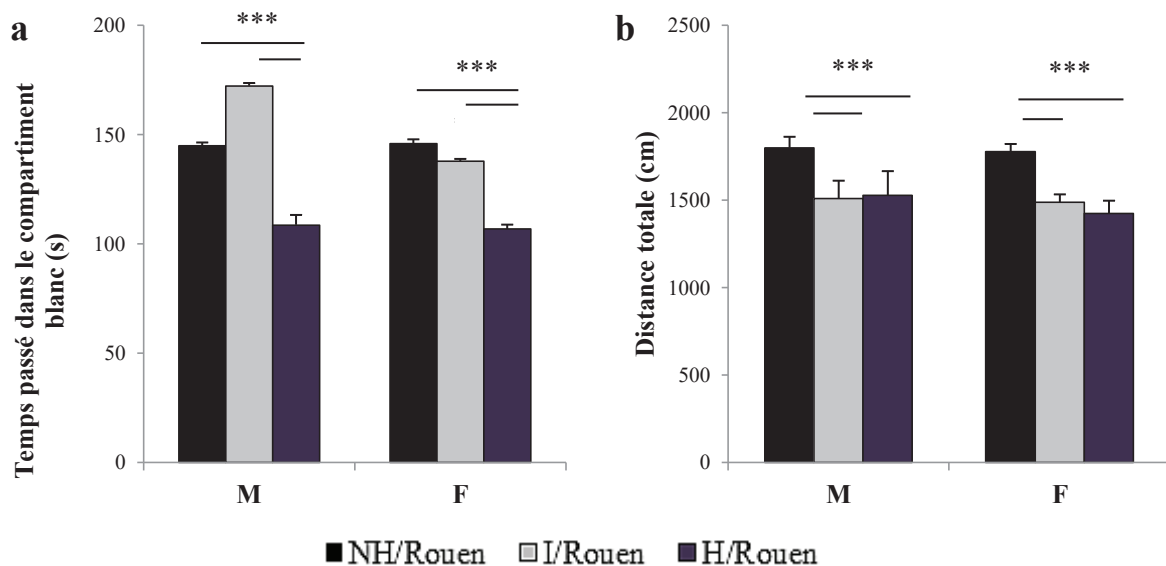
Les résultats montrent que toutes les lignées de souris passent moins de temps dans les bras ouverts du labyrinthe en croix surélevé, que dans les bras fermés (entre 75 et 107 s pour une épreuve d'une durée de 5 min), ce qui confirme le caractère anxiogène de cette partie du dispositif expérimental (Figure 18 a). Par ailleurs, les résultats indiquent que le temps passé dans les bras ouverts est identique chez les trois lignées de souris mâles. Chez les femelles, on

observe par contre une diminution du temps passé dans les bras ouverts chez les souris H/Rouen, par rapport aux souris NH/ et I/Rouen [effet lignée,  $F(2,66)=2.05$ ,  $p<0.05$  ; post-hoc :  $*p<0.05$  H/Rouen vs NH/ et I/Rouen] (**Figure 18 a**), associée à une diminution du pourcentage d'entrées dans les bras ouverts [effet lignée,  $F(2,66)=31.83$ ,  $p<0.001$  ; post-hoc :  $*p<0.05$  H/Rouen vs NH/ et I/Rouen] (**Figure 18 b**), témoignant d'un comportement plus anxieux chez les souris H/Rouen femelles dans ce paradigme expérimental.

On peut noter, comme dans l'épreuve de l'open-field, une diminution de l'activité locomotrice chez les souris H/Rouen mâles et femelles par rapport aux souris NH/ et I/Rouen [effet lignée,  $F(2,66)=4,408$   $p<0.05$  ; post-hoc :  $***p<0.001$  H/Rouen vs NH/ et I/Rouen] (**figure 18 c**).

- Ces résultats dans le labyrinthe en croix surélevé révèlent un comportement anxieux plus prononcé chez les souris H/Rouen femelles.

Nous avons enfin évalué le comportement anxieux des différentes lignées de souris dans le **double compartiment noir-blanc** dans lequel le compartiment blanc, fortement éclairé, est plus anxiogène que le compartiment noir plongé dans l'obscurité (**Figure 19**).



**Figure 19 : Evaluation du comportement anxieux dans le test du double compartiment noir-blanc**

L'anxiété des animaux ( $n=12$ ) est évaluée par le temps passé dans le compartiment blanc anxiogène (a) chez les souris mâles (M) et femelles (F). L'activité locomotrice des souris, évaluée par la distance totale parcourue, est montrée en (b). Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  sem, lors d'une période de 5 min.  $***p<0.001$  H/Rouen vs NH/Rouen ou I/Rouen.

Les résultats montrent que les souris H/Rouen mâles et femelles passent significativement moins de temps dans le compartiment blanc que les souris NH/ et I/Rouen [effet lignée,  $F(2,66)=11.07$ ,  $p<0.001$  ; post-hoc :  $***p<0.001$  H/Rouen vs NH/ et I/Rouen] (**figure 19 a**).

Les souris H/Rouen présentent également dans ce test une activité locomotrice plus faible que les souris NH/Rouen [effet lignée,  $F(2,66)=8.66$ ,  $p<0.001$  ; post-hoc :  $***p<0.001$  H/Rouen vs NH/Rouen] (**figure 19 b**), confirmant les différences de locomotion retrouvées dans les tests précédents.

- Ces résultats dans le test du double compartiment noir-blanc confirme le comportement anxieux retrouvé chez les souris H/Rouen.

Nous observons, dans la majorité des tests comportementaux utilisés, que les souris H/Rouen présentent une activité locomotrice plus faible que les souris NH/ et I/Rouen. Cette caractéristique phénotypique des souris H/Rouen semble ne pas interférer avec l'expression de leur comportement anxieux puisque, d'une part, il n'y a pas de corrélation entre l'activité locomotrice et les scores d'anxiété chez ces souris. D'autre part, les paramètres que nous avons choisis pour rendre compte des résultats tiennent compte de l'activité locomotrice globale (résultats exprimés en pourcentages). Nous pouvons donc conclure de ces expériences que les souris H/Rouen de la génération F40 présentent un comportement anxieux plus prononcé que les souris NH/ et I/Rouen dans ces différents tests comportementaux basés sur le conflit approche/évitement.

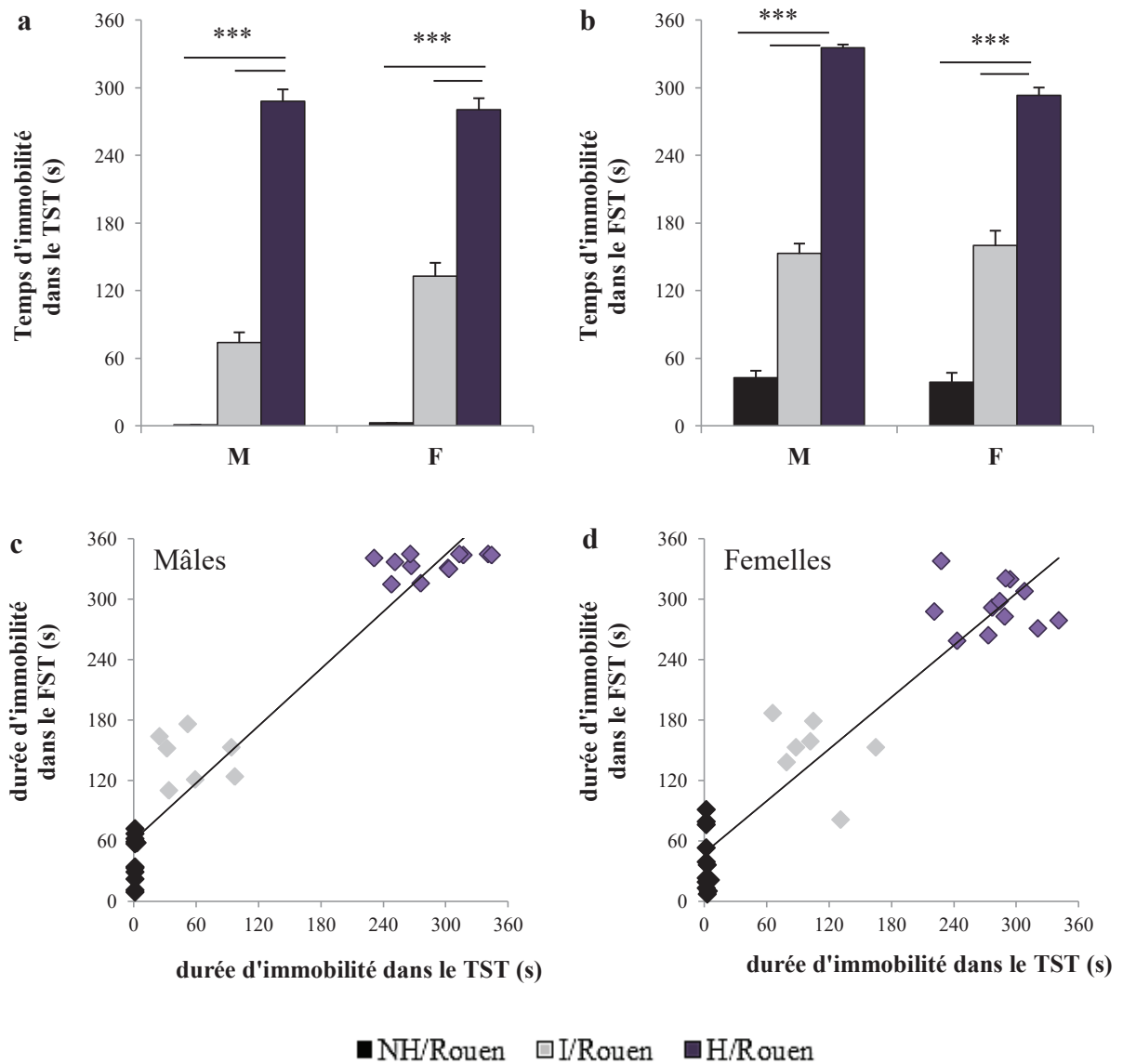
## **II. Etude de la corrélation entre le comportement de résignation et le comportement anxieux**

Nous avons ensuite vérifié s'il existe une corrélation entre le comportement de résignation évalué dans le TST et le FST, et la manifestation du comportement anxieux observé dans les différents paradigmes expérimentaux utilisés précédemment.

Dans le test de suspension par la queue (**figure 20 a**) tout comme dans le test de la nage forcée (**figure 20 b**), les résultats montrent une très faible durée d'immobilité chez les souris NH/Rouen, une forte durée d'immobilité chez les souris H/Rouen et un temps d'immobilité intermédiaire chez les souris I/Rouen [effet lignée dans le TST,  $F(2,66)=535.287$ ,  $p<0.001$  ;



post-hoc : \*\*\* $p < 0.001$  H/Rouen vs NH/ et I/Rouen et dans le FST,  $F(2,66) = 521.488$ ,  $p < 0.001$  ; post-hoc : \*\*\* $p < 0.001$  H/Rouen vs NH/ et I/Rouen].



**Figure 20** : Evaluation du comportement de résignation dans le TST et dans le FST, et étude de leur corrélation chez les différentes lignées de souris

Le comportement de résignation des animaux ( $n=12$ ) est évalué par la durée d'immobilité dans le TST (a) et dans le FST (b). L'étude de corrélation de la durée d'immobilité dans les deux tests est représentée chez les souris mâles (M) (c) et femelles (F) (d). Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  sem, lors d'une période de 6 min. \*\*\*  $p < 0.001$  H/Rouen vs NH/ et I/Rouen.

On peut établir une corrélation positive significative entre le temps d'immobilité dans le TST et dans le FST à la fois chez les souris mâles ( $r=0.88$   $p<0.001$ ) (**Figure 20 c**) et chez les souris femelles ( $r=0.93$   $p<0.001$ ) (**figure 20 d**). Cette forte corrélation indique que les trois lignées de souris présentent le même phénotype, par rapport au comportement de résignation, quelque soit le paradigme expérimental utilisé.

Nous avons ensuite déterminé s'il existait une corrélation entre le comportement de résignation observé dans le TST, et le comportement anxieux révélé dans les tests décrits précédemment.

On peut établir l'existence d'une corrélation positive significative entre la durée d'immobilité dans le TST ou le FST avec l'index de thigmotactisme à la fois chez les souris mâles (TST :  $r=0.68$   $p<0.001$  et FST :  $r=0.65$   $p<0.001$ ) et chez les souris femelles (TST :  $r=0.51$   $p<0.01$  et FST :  $r=0.43$   $p<0.01$ ) indiquant que les souris les plus résignées passent plus de temps en périphérie de l'actimètre et donc sont plus anxieuses.

Il existe également une corrélation négative significative entre la durée d'immobilité dans le TST ou le FST et le temps passé dans les bras ouverts du labyrinthe en croix surélevé chez les souris femelles (TST :  $r=-0.39$   $p<0.05$  et FST  $r=-0.32$   $p=0.05$ ) ; cette corrélation n'est pas observée chez les souris mâles qui ne manifestent pas de comportement anxieux dans ce test. Il existe enfin une corrélation significative entre la durée d'immobilité dans le TST ou de FST et le temps passé dans le compartiment anxiogène du double compartiment noir-blanc chez les souris mâles (TST :  $r=-0.49$   $p<0.01$  et FST :  $r=-0.38$   $p<0.05$ ) et femelles (TST :  $r=-0.49$   $p<0.01$  et FST :  $r=-0.33$   $p<0.05$ ), indiquant que les souris les plus résignées passent moins de temps dans les parties anxiogènes de ces dispositifs expérimentaux et donc sont plus anxieuses.

### III. Conclusion

L'ensemble de nos résultats montre que les souris H/Rouen, sélectionnées sur la base de leur comportement de résignation dans le test de suspension par la queue, manifestent des comportements anxieux plus prononcés que les souris NH/ et I/Rouen dans différentes épreuves comportementales.

Les résultats de ces expériences, réalisées aux générations actuelles (F40 pour les souris H/ et NHRouen et F22 pour les souris I/Rouen) sont similaires aux résultats obtenus avec des

générations antérieures (F30 pour les souris H/ et NH/Rouen et F12 pour les souris I/Rouen). Ils indiquent que, malgré la sélection des souris sur leur comportement de résignation, le phénotype anxieux se maintient au cours de la reproduction des animaux, et est globalement bien corrélé au phénotype dépressif des souris H/Rouen.

Cette forte association entre phénotype dépressif et anxieux est retrouvée dans d'autres modèles animaux de dépression basés sur la confrontation à des interactions sociales négatives. C'est le cas, par exemple, des modèles de subordination sociale (Krishnan et al. 2007) et d'isolement social (Ago et al. 2007) dans lesquels les animaux présentant un phénotype résigné montrent également un comportement anxieux dans différents paradigmes expérimentaux. Cette association est également observée dans les modèles de dépression considérés comme empiriques, comme chez les rats bulbectomisés (D. Wang et al. 2007), les rats Wistar Kyoto (McAuley et al. 2009) et les rats Fawn-Hooded (David H Overstreet et al. 2009), où l'observation fortuite du phénotype dépressif est accompagnée d'une composante anxieuse.

Par ailleurs, il est également intéressant de constater, qu'à l'inverse, dans plusieurs modèles d'anxiété pathologique, les animaux sélectionnés sur la base de leur comportement anxieux extrême présentent également un phénotype résigné. On peut citer, par exemple, les souris hyper-anxieuses HAB-M, sélectionnées pour leur comportement anxieux dans le test du labyrinthe en croix surélevé, qui présentent une anxiété prononcée dans différentes épreuves comportementales, mais également un comportement de type dépressif dans le test de la nage forcée et dans le test de suspension par la queue (Krömer et al. 2005). C'est le cas également des rats Roman Low Avoidance, sélectionnés pour leur défaut de stratégie d'échappement à une situation aversive, qui présentent une anxiété marquée dans différentes épreuves comportementales, et une forte immobilité dans le test de la nage forcée (Piras et al. 2013).

Ces différentes études soulignent ainsi le lien étroit qui existe entre ces différents comportements, que ce soit dans les modèles d'anxiété pathologique ou dans les modèles de dépression basés sur une sélection génétique des animaux ou sur l'exposition chronique à des situations stressantes. Elles posent la question des facteurs ou des conditions favorisant l'apparition d'un phénotype mixte d'anxiété-dépression.

Ces observations peuvent être rapprochées de ce qui est fréquemment décrit chez l'homme (Levine et al. 2001). De nombreuses études cliniques et épidémiologiques établissent, en effet, une forte association entre la dépression et les troubles anxieux (Pollack 2005). Cette co-occurrence n'est pas sans incidence sur l'évolution de la maladie, puisqu'elle tend à aggraver la durée et la sévérité des symptômes anxieux et dépressifs, et à compliquer la prise en charge thérapeutique.

Les études chez l'homme soulèvent aujourd'hui l'importance de développer des modèles animaux de dépression associée à des troubles anxieux afin de comprendre les bases neurobiologiques et génétiques de la dépression et de l'anxiété, et de proposer des stratégies thérapeutiques plus efficaces pour les cas pathologiques de dépression à composante anxieuse. Le modèle des souris H/Rouen pourrait ainsi représenter un modèle intéressant des troubles mixte d'anxiété et de dépression pour mieux comprendre l'association de ces deux pathologies. Néanmoins, les épreuves comportementales utilisées dans notre étude modélisent uniquement le conflit d'approche/évitement caractéristique de l'anxiété généralisée. Il pourrait être intéressant d'étendre l'analyse du comportement anxieux des souris H/Rouen à d'autres pathologies anxieuses comme le stress post-traumatique en étudiant l'apprentissage et la mémoire de la peur conditionnée.

## Chapitre 2 : Sensibilité des différentes lignées de souris aux effets psychomoteurs de la cocaïne

La cocaïne est une drogue psychostimulante dont l'effet psychomoteur chez le rongeur se traduit, à faibles doses, par une augmentation de l'activité locomotrice (Nielsen et Scheel-Kruger, 1988) et à fortes doses, par l'apparition de comportements stéréotypés (définis comme des mouvements répétitifs effectués sans but précis tels que le sniffing, les redressements, les mouvements de têtes...) qui peuvent entraver l'activité locomotrice (Tyler et Tessel, 1979). Lorsque la cocaïne est administrée de façon répétée, l'activité locomotrice qu'elle induit augmente progressivement pour une même dose ; ce phénomène de sensibilisation comportementale représente un outil efficace pour étudier les neuro-adaptations mises en place dans les circuits neuronaux de la récompense (Vanderschuren et Kalivas, 2000 ; Thomas et al, 2008).

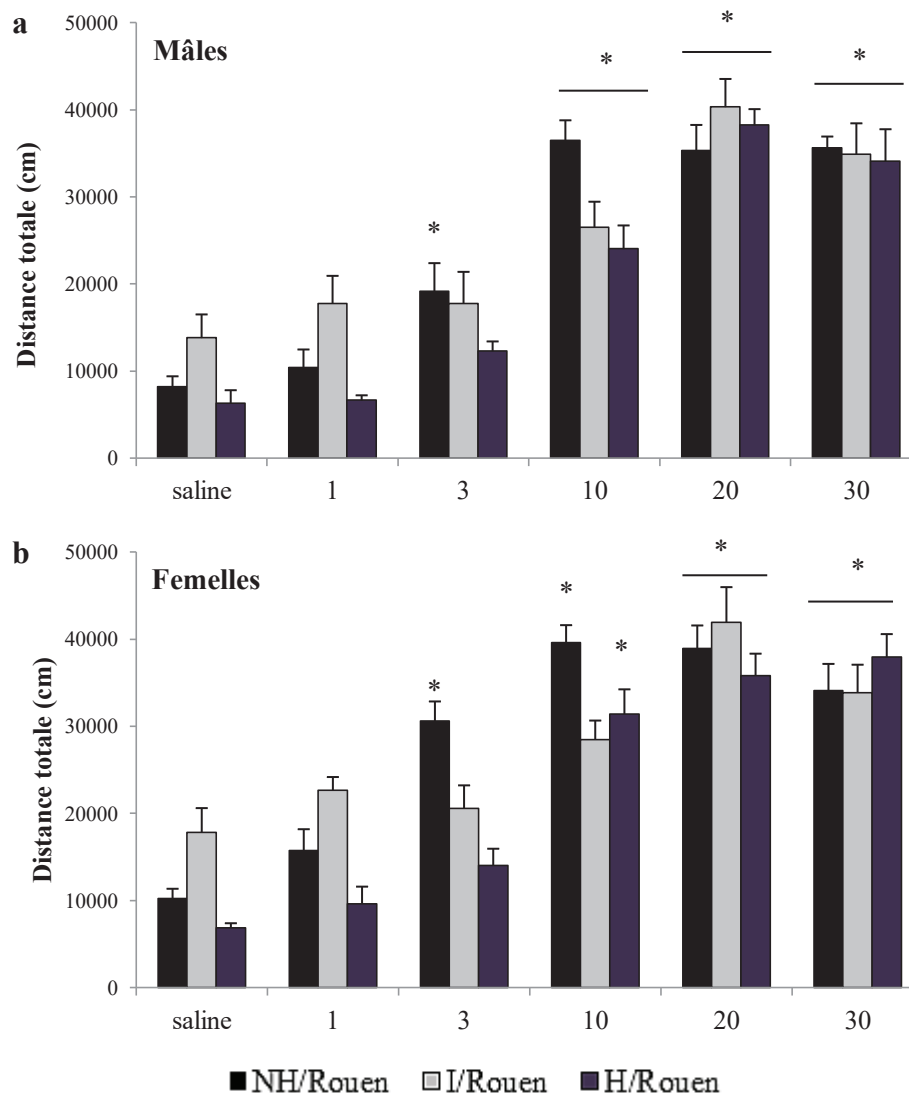
Au début de cette thèse, nous ne disposions d'aucune information relative aux effets moteurs des psychostimulants dans les différentes lignées de souris. Nous avons choisi d'évaluer, chez les différentes lignées de souris, la sensibilité aux effets moteurs aigus et chroniques de la cocaïne, en étudiant le phénomène de sensibilisation comportementale.

### I. Sensibilité aux effets moteurs aigus de la cocaïne

Préalablement à l'injection de cocaïne, les animaux sont habitués à l'enceinte de l'actimètre ; l'activité locomotrice des animaux diminue progressivement, et de façon similaire quelle que soit la lignée de souris (résultats non montrés).

**Après administration de NaCl 0.9%**, l'activité locomotrice des souris est plus forte chez les souris NH/ et I/Rouen que chez les souris H/Rouen, à la fois chez les animaux mâles [interaction traitement x lignée  $F(2,32)=4,379$ ,  $p<0.05$  ; post-hoc :  $*p<0.05$  H/Rouen vs NH/ et I/Rouen] (**figure 21 a**), et chez les animaux femelles [interaction traitement x lignée  $F(2,38)=13,798$ ,  $p<0.001$  ; post-hoc :  $*p<0.05$  H/Rouen et NH/ vs I/Rouen] (**figure 21 b**). Ainsi, malgré la période d'habituation qui permet d'atténuer les différences de réactivité à un

nouvel environnement, traduites en termes d'activité locomotrice, une différence d'activité locomotrice subsiste après administration de solution saline.



**Figure 21** : Effets psychomoteurs aigus de la cocaïne chez les différentes lignées de souris

L'activité exploratoire des animaux ( $n=8-16$ ) est représentée par la distance totale parcourue dans un actimètre chez les souris mâles (M) (a) et femelles (F) (b). Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  sem lors d'une période de 45 min. \*  $p < 0.05$  vs saline de la lignée correspondante

**Après administration de cocaïne**, l'analyse ANOVA à deux facteurs révèle une interaction entre la dose de cocaïne administrée et le phénotype des souris chez les animaux mâles [interaction traitement x lignée  $F(10,171)=2.42$ ,  $p=0.01$ ] (**figure 21 a**) et femelles [interaction traitement x lignée  $F(10,187)=4.90$ ,  $p < 0.001$ ] (**figure 21 b**), indiquant que l'administration de

cocaïne entraîne une augmentation de l'activité locomotrice dose-dépendante différente selon les lignées de souris.

L'augmentation de l'activité locomotrice est détectable dès la dose de 3 mg/kg chez les souris mâles et femelles NH/Rouen ( $p < 0.05$ ), dès 10 mg/kg chez les souris mâles et femelles H/Rouen et les souris mâles I/Rouen ( $p < 0.05$ ), elle n'est observable par contre qu'à la dose de 20 mg/kg chez les souris femelles I/Rouen ( $p < 0.05$ ). On observe, par ailleurs, que l'activité locomotrice maximale est similaire pour toutes les lignées de souris. A forte dose (30 mg/kg), une analyse qualitative révèle que la cocaïne entraîne des comportements stéréotypés qui entravent l'activité locomotrice tels que des redressements et des comportements de rotation (résultats non montrés).

Il est intéressant de constater un décalage vers la droite de la courbe dose-réponse chez les souris H/ et I/Rouen par rapport aux souris NH/Rouen, indiquant que les souris H/ et I/Rouen sont moins sensibles aux effets psychomoteurs de la cocaïne que les souris NH/Rouen. Le calcul des valeurs d'ED<sub>50</sub> (ou dose de cocaïne produisant 50% de l'activité locomotrice maximale) pour les différentes lignées de souris (**tableau 18**) confirment cette différence de sensibilité aux effets moteurs de la cocaïne. En effet, les valeurs d'ED<sub>50</sub> se décalent chez les souris mâles de 3.32±0.51 mg/kg chez les NH/Rouen à 6.85±2.98 mg/kg chez les H/Rouen et à 9.97±1.51 mg/kg chez les I/Rouen. Chez les souris femelles, les valeurs d'ED<sub>50</sub> passent de 1.78±0.82 mg/kg chez les NH/Rouen à 4.3±2.36 mg/kg chez les H/Rouen et à 10.12±1.3 mg/kg chez les I/Rouen. Par conséquent, le calcul des ED<sub>50</sub> indique très clairement que les souris H/Rouen et I/Rouen sont moins sensibles à la cocaïne que les souris NH/Rouen. En d'autres termes, il est nécessaire d'administrer une dose de cocaïne plus forte chez ces souris pour obtenir une réponse comportementale comparable à celle des souris NH/Rouen.

	NH/Rouen	H/Rouen	I/Rouen	NH/Rouen	H/Rouen	I/Rouen
<b>ED50</b>	<b>3.32</b>	<b>6.85</b>	<b>9.97</b>	<b>1.78</b>	<b>4.3</b>	<b>10.12</b>
<b>Ecart-type</b>	<b>0.51</b>	<b>2.98</b>	<b>1.51</b>	<b>0.82</b>	<b>2.36</b>	<b>1.3</b>

**Tableau 18** : Mesure des valeurs d'ED<sub>50</sub> chez les différentes lignées de souris

- En conclusion, les résultats de la courbe dose-réponse et du calcul des valeurs d'ED<sub>50</sub> suggèrent que les souris H/ et I/Rouen sont moins sensibles aux effets psychomoteurs aigus de la cocaïne que les souris NH/Rouen.

## II. Sensibilisation comportementale à la cocaïne

Après induction de la sensibilisation comportementale à la cocaïne par une exposition quotidienne à la drogue (10 mg/kg/jour de cocaïne pendant 5 jours chez les animaux sensibilisés et de NaCl 0.9% chez les animaux témoins), le test de sensibilisation comportementale est réalisé après une dose challenge de 1 mg/kg de cocaïne (**Figure 22**).

L'analyse ANOVA à deux facteurs, réalisée sur l'activité locomotrice des animaux, ne révèle pas d'interaction entre le traitement administré et le phénotype des souris, mais un effet traitement chez les souris mâles [effet traitement  $F(1,46)=43.03$ ,  $p=0.001$ ] et chez les souris femelles [effet traitement  $F(2,43)=40.095$ ,  $p<0.001$ ], indiquant que toutes les lignées de souris expriment une sensibilisation comportementale à la cocaïne.

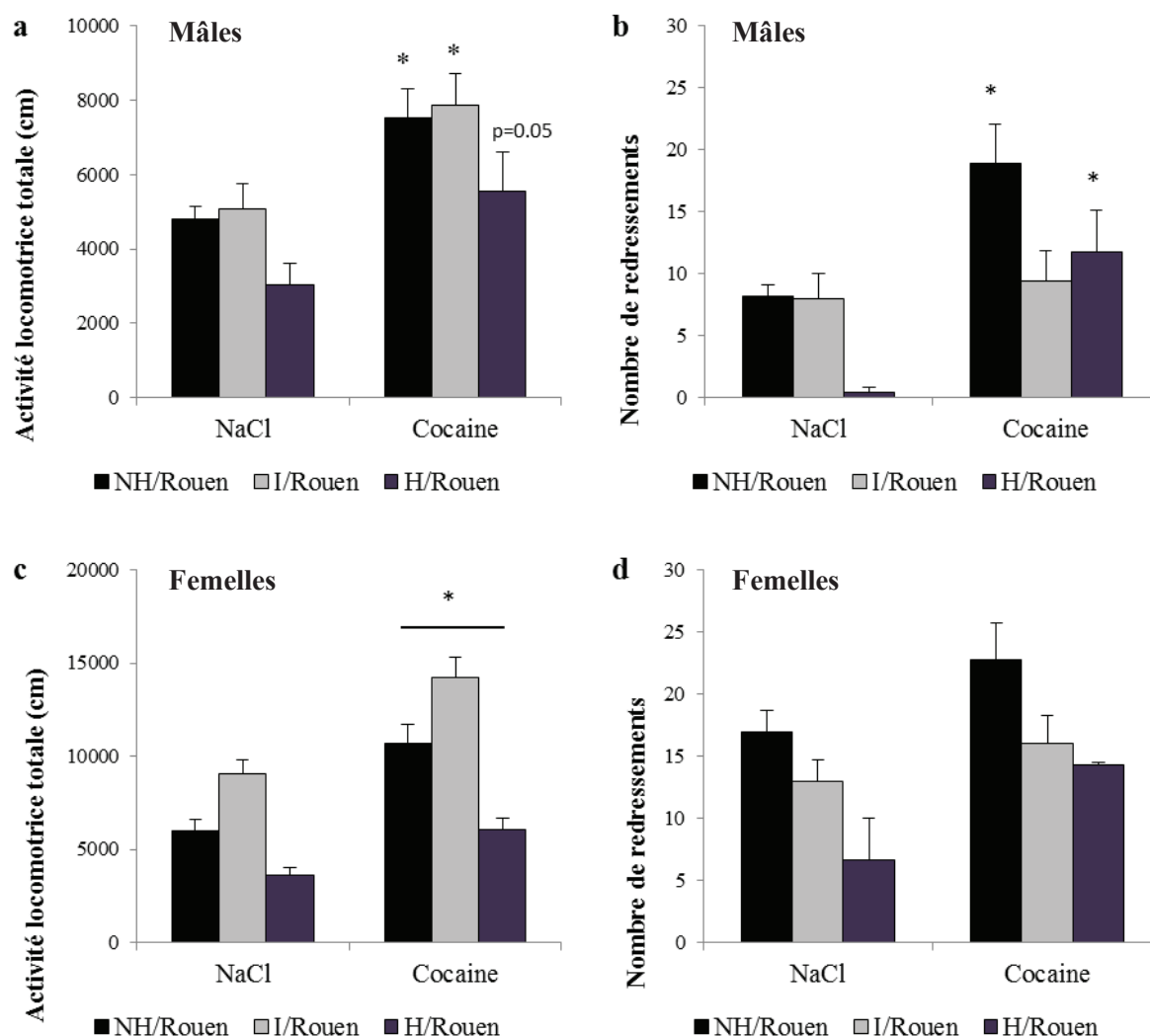
**Chez les souris témoins n'ayant reçu que des injections de NaCl** lors de la phase d'induction de la sensibilisation comportementale, une dose challenge de 1 mg/kg de cocaïne induit une activité locomotrice plus forte chez les souris NH/ et I/Rouen par rapport aux souris H/Rouen, à la fois chez les souris mâles [ $F(2,23)=4,017$ ,  $p<0.05$  ; post-hoc : \* $p<0.05$  H/Rouen vs NH/ et I/Rouen] et chez les souris femelles [ $F(2,21)=22,212$ ,  $p<0.001$  ; post-hoc : \* $p<0.05$  H/Rouen vs NH/ et I/Rouen] (**figure 22 a, c**).

**Chez les souris mâles pré-exposées à la cocaïne** lors de la phase d'induction de la sensibilisation (**Figure 22 a, b**), une dose challenge de 1 mg/kg de cocaïne augmente de façon significative l'activité locomotrice [effet traitement  $F(1,43)=43.761$ ,  $p<0.001$  ; post-hoc : \* $p<0.05$  cocaïne vs NaCl] et les redressements des souris H/, NH/ et I/Rouen [effet traitement  $F(1,46)=16,928$   $p<0.001$  ; post-hoc : \* $p<0.05$  cocaïne vs NaCl] par rapport aux souris témoins de la lignée correspondante, ce qui indique que ces souris se sont sensibilisées aux effets psychomoteurs de la cocaïne. Ces augmentations sont respectivement de 184%, 158% et 155% chez les souris mâles H/, NH/ et I/Rouen et ne diffèrent pas statistiquement entre elles.

**Concernant les souris femelles pré-exposées à la cocaïne**, l'activité locomotrice des souris H/, NH/ et I/Rouen induite par une dose challenge de 1 mg/kg est plus élevée que celle des



souris témoins de la lignée correspondante (**Figure 22 c**) [effet traitement  $F(1,46)=19.157$ ,  $p<0.001$  ; post-hoc :  $*p<0.05$  cocaïne vs NaCl], indiquant que ces souris se sont sensibilisées aux effets psychomoteurs de la cocaïne.



**Figure 22 : Expression de la sensibilisation comportementale à la cocaïne mesurée par l'activité locomotrice et les redressements**

L'activité des animaux ( $n=8-9$ ) est représentée lors d'une période de 15 min durant le test de sensibilisation comportementale par la distance totale parcourue dans un actimètre (a, c) et par le nombre de redressements (b,d) chez les souris mâles (M) (a,b) et femelles (F) (c,d). Les valeurs des graphiques sont exprimées en moyenne  $\pm$  sem.  $* p<0.05$  vs NaCl

La sensibilisation comportementale se traduit par une augmentation de l'activité locomotrice de 168%, 178% et 158% respectivement chez les souris femelles H/, NH/ et I/Rouen. Cependant, elle ne s'exprime pas à travers les redressements qui sont similaires chez les souris sensibilisées et chez les souris témoins (**Figure 22 d**).

- En conclusion, nos résultats ne montrent pas de différence majeure de sensibilisation comportementale dans les différentes lignées de souris, et suggèrent que si des différences de sensibilité aux effets psychomoteurs de la cocaïne existent entre les différentes lignées de souris après une injection aiguë, celles-ci ont tendance à s'estomper après une exposition répétée à cette drogue.

### III. Conclusion

Les résultats de ce chapitre apportent les premières données sur la sensibilité des différentes lignées de souris aux effets psychomoteurs de la cocaïne.

Le décalage vers la droite des courbes effet-dose et l'augmentation des valeurs d'ED<sub>50</sub> chez les souris H/ et I/Rouen en comparaison des souris NH/Rouen, indiquent tout d'abord une sensibilité aux effets moteurs aigus de la cocaïne réduite chez les souris H/ et I/Rouen, par rapport aux souris NH/Rouen.

S'il est difficile de comparer nos résultats avec ceux de la littérature obtenus dans des conditions expérimentales différentes, nous avons toutefois tenté de comparer ces résultats avec d'autres données obtenues sur la souche de souris CD1, à l'origine des différentes lignées de souris. Une seule étude apporte une mesure d'ED<sub>50</sub> pour la liaison *in vivo* de la cocaïne au transporteur de la dopamine. Celle-ci, réalisée par mesure de compétition entre le [<sup>3</sup>H]GBR12783 et la cocaïne, permet d'évaluer l'ED<sub>50</sub> à 8.6 mg/kg [IC 3-25] chez les souris mâles CD1 (Vaugeois, Bonnet, et Costentin 1992), mesure dans la même gamme de valeurs que celles que nous avons obtenues dans cette étude (3,32 mg/kg ± 0,51 à 9,91 mg/kg ± 1,51).

L'activité locomotrice induite par la cocaïne est reliée, chez les rongeurs, à la neurotransmission dopaminergique dans le noyau accumbens. Les études pharmacologiques classiques ont montré, en effet, que l'infusion de cocaïne dans le noyau accumbens est suffisante pour augmenter l'activité locomotrice, et l'utilisation d'antagonistes des récepteurs

dopaminergiques D1 bloque l'activité locomotrice induite par cette drogue psychostimulante (Koob, Stinus, et Le Moal 1981 ; Neisewander et al. 1998). Des études plus récentes ont utilisé la technique d'optogénétique pour cibler les neurones du noyau accumbens exprimant spécifiquement les récepteurs dopaminergiques D1 ou D2, elles soulignent le contrôle bidirectionnel de ces deux populations neuronales dans les effets moteurs et renforçants de la cocaïne (Lobo et al. 2010; Hikida et al. 2010; Chandra et al. 2013). Ces études montrent en effet que la stimulation optogénétique des neurones dopaminergiques D1 potentialise l'activité locomotrice et la sensibilisation comportementale induites par la cocaïne, et elle favorise l'expression de la CPP induite par cette drogue. A l'inverse, la potentialisation des effets psychomoteurs et renforçants de la cocaïne est permise par l'inhibition optogénétique des neurones dopaminergiques D2.

Il est donc tentant de relier les différences de réactivité comportementales à la cocaïne observées dans les différentes lignées de souris à une différence de neurotransmission dopaminergique, en particulier au niveau du noyau accumbens. Or nous disposons de très peu de données chez ces souris pour étayer notre hypothèse.

D'une part, nous avons mentionné dans l'introduction qu'il n'existe pas de différences, entre les lignées de souris, dans les taux tissulaires de DA et de ses métabolites dans les différentes régions cérébrales étudiées par le Dr L. Denoroy (cortex préfrontal, hippocampe, striatum dorsal, hypothalamus et cervelet). Les dosages dans le noyau accumbens n'étaient pas inclus dans l'étude ; toutefois, au vu de l'absence de différences dans le cortex préfrontal et le striatum dorsal, on peut penser que les taux tissulaires de DA et de ses métabolites sont identiques entre les souris H/ et NH/Rouen dans cette structure.

D'autre part, une étude non publiée du Dr P. Svenningsson montre que les souris H/Rouen présentent une diminution de la liaison auto-radiographique du RTI (un analogue de la cocaïne) au DAT dans le striatum dorsal par rapport aux souris NH/Rouen ; les résultats de cette étude ne donne cependant pas d'informations relatives au taux d'expression ou à l'affinité de la cocaïne pour le DAT, et ne peuvent expliquer la différence de sensibilité aux effets moteurs de la cocaïne entre les souris H/ et NH/Rouen.

L'ensemble de ces données ne nous permet pas de définir si des différences fonctionnelles dans la neurotransmission dopaminergique pourraient être à l'origine de la diminution de la

sensibilité aux effets moteurs aigus de la cocaïne observée chez les souris résignées H/Rouen. Des études complémentaires apparaissent ainsi nécessaires pour amener des bases neurochimiques à ces différences de réactivité comportementales à la cocaïne, en approchant les différents versants de la neurotransmission dopaminergique (en présynaptique : mesure de l'expression du DAT, en postsynaptique : mesure de l'expression des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 et de la libération de dopamine ; étude des voies intracellulaires de transduction du signal...). Par ailleurs, il n'est pas exclu que d'autres systèmes de neurotransmetteurs, comme le système glutamatergique, puisse sous-tendre les différences de réactivité observées entre les souris H/ et NH/Rouen (Zhang et al. 2001 ; Garcia-Keller et al. 2013).

Nous avons choisi d'étudier, dans un second temps, la vulnérabilité des différentes lignées de souris aux effets psychomoteurs chroniques de la cocaïne, en évaluant l'expression de la sensibilisation comportementale à cette drogue.

Nous avons montré que les différences de sensibilité aux effets moteurs aigus de la cocaïne s'estompent après une administration répétée de cocaïne, puisque toutes les lignées de souris expriment une sensibilisation comportementale à cette drogue similaire. Nos données suggèrent donc que les phénomènes de neuroplasticités qui se mettent en place (augmentation de la libération de DA, sensibilisation des récepteurs DA...) dans les circuits neuronaux régulant l'activité locomotrice, lors de l'exposition répétée à la drogue, aboutissent à des effets similaires dans les différentes lignées de souris (Thomas, Kalivas, et Shaham 2008 ; Kalivas et O'Brien 2008).

Plusieurs études, dans la littérature, mettent en avant une dissociation entre les effets psychomoteurs et renforçants des drogues psychostimulantes (Riday, Kosofsky, et Malanga 2012 ; Eisener-Dorman, Grabowski-Boase, et Tarantino 2011). La dissociation des effets moteurs et renforçants de la cocaïne constitue un aspect intéressant à étudier, d'autant plus que les circuits neuronaux impliqués dans les effets psychomoteurs de la cocaïne sont différents de ceux impliqués dans la recherche et la prise de drogue (George F Koob et Volkow 2010).

Ainsi, il n'est pas exclu que les souris H/Rouen, qui sont moins sensibles aux effets psychomoteurs de la cocaïne, soient en revanche plus sensibles à ses effets renforçants.

## **Chapitre 3 : Vulnérabilité des différentes lignées de souris aux effets renforçants de la cocaïne**

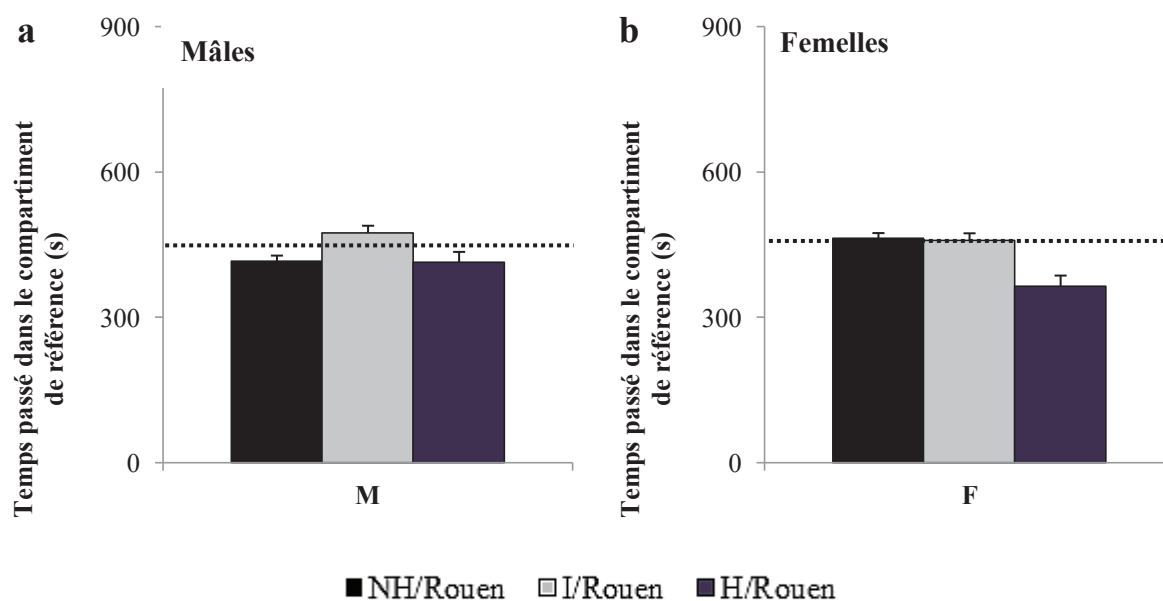
Disposant de résultats sur la sensibilité aux effets psychomoteurs de la cocaïne, avec la conclusion intéressante que l'exposition répétée à cette drogue conduit à une sensibilisation psychomotrice identique chez les différentes lignées de souris, nous avons décidé d'évaluer leur vulnérabilité aux effets récompensants de la cocaïne en utilisant le test de CPP (Tzschentke 1998). Celui-ci constitue un paradigme classiquement utilisé pour mesurer les effets renforçants des drogues, en évaluant la valeur motivationnelle acquise par les indices environnementaux associés à leur exposition (Mueller et Stewart 2000).

### **I. Expression de la préférence de place conditionnée induite par la cocaïne**

#### **(1) Phase de pré-test**

Au cours de la phase de pré-conditionnement ou phase de pré-test, les animaux ont un libre accès aux deux compartiments du dispositif de CPP. Le temps passé dans le compartiment de référence, correspondant au compartiment qui sera associé à la cocaïne chez les animaux traités ou qui sera déterminé de manière aléatoire chez les animaux témoins, est déterminé sur une période de 15 min (**Figure 23**).

Après exclusion des animaux présentant une préférence innée pour un des deux compartiments supérieure à 70% (moins de 10% des souris testées, en proportion équivalente dans les différentes lignées mâles et femelles), les groupes de souris testés à 24 h ne présentent pas de préférence spontanée pour l'un ou l'autre des compartiments. En effet, le temps passé dans le compartiment de référence ne diffère statistiquement pas de 450 s, valeur théorique correspondant à la moitié du temps passé dans le dispositif de CPP. L'absence de préférence innée pour un des deux compartiments nous a permis d'utiliser un protocole de CPP non biaisé.



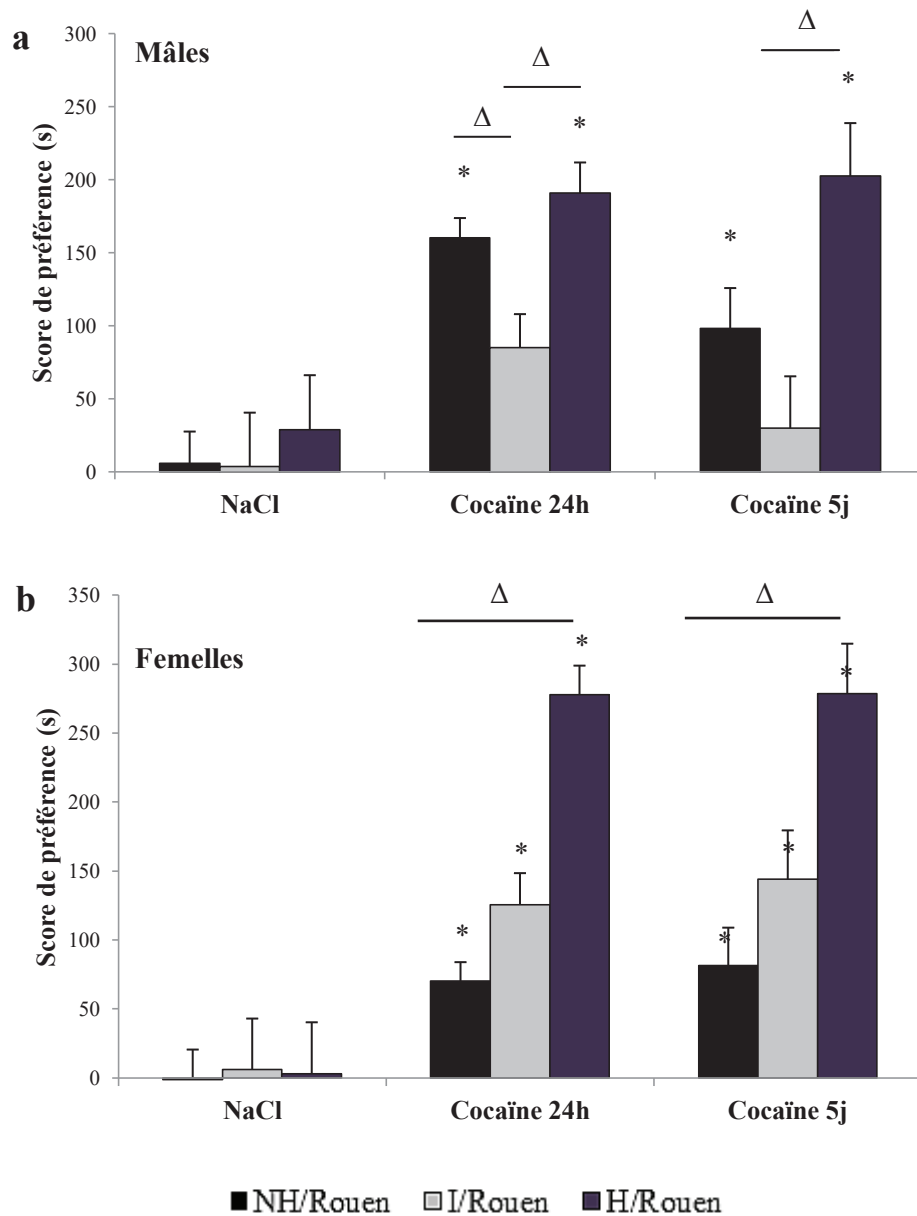
**Figure 23 : Phase de pré-test**

Le temps passé par les animaux dans le compartiment de référence, qui sera associé à la cocaïne chez les animaux traités ou qui sera déterminé de manière aléatoire chez les animaux témoins, est représenté lors d'une période de 15 min durant la phase de prétest chez les souris mâles (M) (a) et femelles (F) (b) ( $n=9-14$ ). Les valeurs des graphiques sont exprimées en moyenne  $\pm$  sem et comparées à une valeur théorique (450 s) qui correspond à la moitié du temps passé dans le dispositif de CPP.

## (2) Expression de la préférence de place conditionnée

Après la phase de conditionnement à la cocaïne (10 mg/kg) et les injections de NaCl 0.9% chez les souris témoins, les animaux ont de nouveau libre accès aux deux compartiments. Le score de préférence des souris, utilisé comme indicateur des effets renforçants de la drogue, est représenté **Figure 24**.

Les résultats obtenus 24 h après la phase de conditionnement montrent, tout d'abord, que les souris témoins, ayant reçu du NaCl, ne manifestent pas de préférence pour un compartiment en particulier ; le score de préférence de place est proche de zéro (valeur théorique de référence) et ne diffère pas entre les lignées de souris mâles et femelles. Par contre, toutes les lignées de souris traitées à la cocaïne développent une préférence de place pour le compartiment associé à cette drogue. Nous avons ensuite vérifié que les scores de préférence de place se maintiennent dans le temps en réalisant le test de CPP 5 jours après la dernière session de conditionnement.



**Figure 24 : Score de préférence de place conditionnée à la cocaïne 24 h ou 5 jours après la dernière session de conditionnement**

*Le score de préférence des animaux (n=8-14) est déterminé lors d'une période de 15 min durant la phase de test réalisée 24 h (Cocaïne 24 h) et 5 jours (Cocaïne 5 j) après la dernière session de conditionnement, chez les souris mâles (a) et femelles (b). Les valeurs des graphiques sont exprimées en moyenne  $\pm$  sem de la différence du temps passé dans le compartiment associé à la cocaïne (ou NaCl) avant et après le conditionnement. \*  $p < 0.05$  vs NaCl et  $\Delta p < 0,05$  H/Rouen vs NH/ et I/Rouen*

Chez les souris mâles (**Figure 24 a**), on observe une préférence de place pour le compartiment associé à la cocaïne similaire chez les souris H/ et NH/Rouen 24 h après la

dernière session de conditionnement [effet traitement  $F(2,78)=17.251$ ,  $p<0.001$  ; post-hoc :  $p<0.05$  vs NaCl].

Cinq jours après la fin du conditionnement, les souris H/Rouen maintiennent leur préférence de place avec la même amplitude qu'à 24 h, celle des souris NH/Rouen diminue légèrement ( $p<0.05$ ). Il est surprenant que cette préférence de place induite par la cocaïne soit absente chez les souris mâles I/Rouen ( $p=0.228$ ). La variabilité des scores de CPP, observée chez ces souris, pourrait refléter la variabilité individuelle due à leur phénotype, et être à l'origine d'une différence statistique non significative entre les animaux témoins et pré-exposés à la cocaïne. Ainsi, ces résultats mettent en avant une préférence de place plus forte et plus robuste chez les souris H/ et NH/Rouen que chez les souris I/Rouen.

Chez les souris femelles (**Figure 24 b**), l'analyse ANOVA à deux facteurs révèle une interaction entre le traitement et le phénotype [interaction traitement x lignée  $F(4,78)=3.285$ ,  $p<0.05$ ], indiquant des scores de préférences de place différents selon la lignée de souris. Nous observons, 24 h après la dernière session de conditionnement, une préférence de place plus forte chez les souris H/Rouen par rapport aux souris NH/Rouen et I/Rouen ( $p<0.05$ ), et une CPP plus forte chez les souris I/Rouen par rapport aux souris NH/Rouen ( $p<0.05$ ).

Toutes les lignées maintiennent leur préférence de place pour la cocaïne avec la même amplitude à 5 jours qu'à 24 h. Les différences de préférence de place sont très marquées chez les souris femelles aussi bien à 24 h qu'à 5 jours. Ces données suggèrent donc que les souris femelles H/Rouen sont plus sensibles aux effets renforçants de la cocaïne que les souris NH/ et I/Rouen.

La forte préférence de place pour le compartiment associé à la cocaïne chez les souris résignées H/Rouen, par rapport aux souris NH/ et I/Rouen, pose la question du lien entre le score de CPP et le comportement de résignation.

De plus, la faible CPP induite par la cocaïne chez les souris femelles NH/Rouen pose la question de l'efficacité de la dose utilisée dans cette expérience (10 mg/kg) pour induire des effets renforçants chez ces souris. Des résultats similaires ont été obtenus après un conditionnement avec une dose de 20 mg/kg de cocaïne (NH/Rouen  $F : 95 \text{ s} \pm 27.26$  ; H/Rouen  $F : 215 \text{ s} \pm 34.25$ ). On retrouve une préférence de place pour la cocaïne plus forte

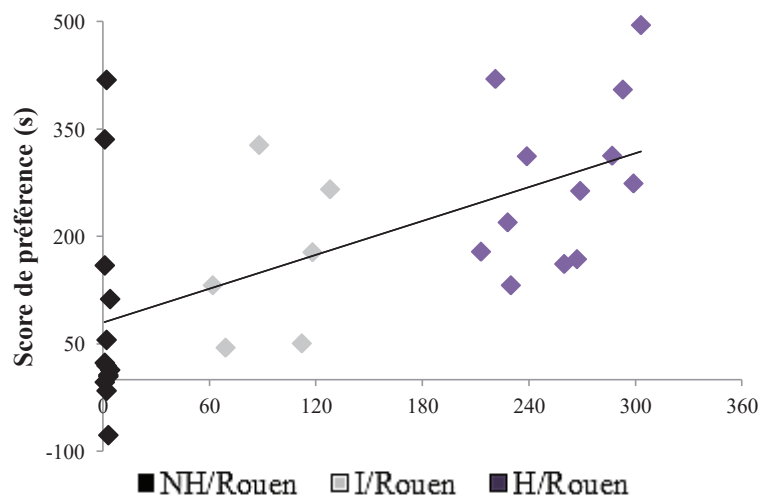


chez les souris femelles H/Rouen et une faible CPP chez les souris femelles NH/Rouen ( $p>0.05$ ).

### (3) Etude de corrélation entre les scores de préférence de place et le comportement de résignation dans le TST

Une étude de corrélation entre le score de préférence de place conditionnée induite par la cocaïne obtenu à 5 jours et la durée d'immobilité dans le TST a été réalisée chez les souris femelles.

Elle montre une corrélation positive significative ( $r=0.62$ ,  $p=0.001$ ) (**Figure 25**), indiquant que le score de préférence de place induite par la cocaïne est d'autant plus élevé que la souris présente un fort degré de résignation.



**Figure 25** : Corrélation entre le score de préférence de place et la durée d'immobilité dans le TST

*Le score de préférence de place, déterminé lors d'une période de 15 min durant la phase de test chez les souris femelles, est corrélé avec la durée d'immobilité dans le TST obtenu lors du processus de sélection des animaux.*

- En conclusion, nos résultats montrent, tout d'abord, des différences comportementales chez les animaux mâles et femelles. En effet, nous n'observons pas de différences dans les scores de CPP induite par la cocaïne entre les souris mâles H/ et NH/Rouen. Il semblerait donc que le phénotype résigné n'ait pas d'incidence sur la préférence de place induite par la cocaïne chez les animaux mâles. Par contre, chez les souris femelles, les souris résignées H/Rouen présentent un score de CPP plus élevé que les souris NH/ et I/Rouen, ce qui suggèrent que les souris femelles H/Rouen sont plus sensibles aux effets renforçants de la cocaïne.
- Par ailleurs, les données chez les animaux femelles indiquent que le score de préférence de place pour la cocaïne est d'autant plus élevé que la souris présente un fort degré de résignation.

## **II. Propriétés motivationnelles des indices environnementaux associés à la cocaïne et effets intéroceptifs de la drogue**

Le comportement de préférence de place conditionnée induite par la cocaïne repose sur l'acquisition, la rétention et le rappel mnésique de l'association entre les effets intéroceptifs de la cocaïne et les indices environnementaux associés lors de son administration. Plusieurs facteurs peuvent moduler ce comportement : la perception qu'a l'animal de la valeur récompensante de la cocaïne, la valeur motivationnelle acquise par les indices environnementaux associés à son exposition, ainsi que la capacité à former et rappeler les associations entre le contexte et la drogue.

L'objectif des expériences suivantes est d'aborder, par des études comportementales complémentaires, les mécanismes potentiellement impliqués dans les différences de scores de préférence de place observés dans les trois lignées de souris femelles. En effet, celles-ci pourraient refléter des différences d'apprentissage associatif - facilité chez les souris H/Rouen et/ou altéré chez les souris NH/Rouen, un manque de sensation des effets intéroceptifs induits par la cocaïne, et/ou un déficit de rappel de l'association entre le contexte et la drogue chez les souris NH/Rouen. Pour tester ces différentes possibilités, nous avons :

- Prolongé la phase de conditionnement en réalisant 8 sessions de conditionnement au lieu de 4. S'il existe un déficit d'apprentissage associatif chez les souris NH/Rouen, l'augmentation

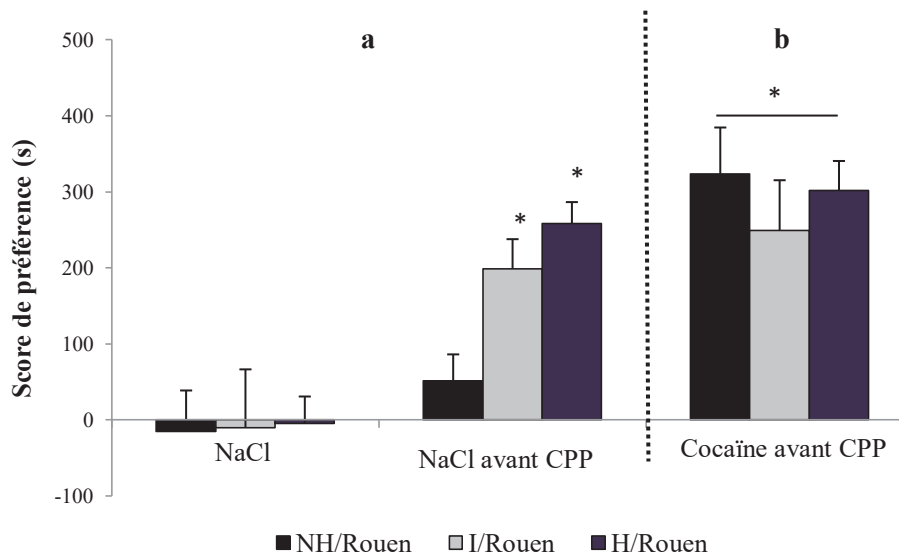
du nombre de sessions de conditionnement devrait faciliter l'apprentissage contexte-cocaïne et augmenter le score de CPP des souris NH/Rouen.

- Ré-administré la cocaïne aux souris avant de les placer dans le dispositif de CPP. En effet, on peut postuler que les indices contextuels associés à la drogue n'acquièrent pas de propriétés motivationnelles suffisantes chez les souris NH/Rouen pour induire un comportement de préférence de place, et qu'il soit nécessaire de les renforcer par le ressenti des effets de la cocaïne. Si les souris NH/Rouen n'expriment pas de préférence de place conditionnée après l'administration de cocaïne lors du test, il se pourrait alors qu'elles ne perçoivent pas les effets intéroceptifs de la drogue

Nous avons donc étudié, dans un premier temps, l'expression de la CPP pour la cocaïne 24 h après une période de 8 jours de conditionnement.

Les résultats (**Figure 26 a**) montrent, comme précédemment, que les souris témoins, ayant reçu du NaCl, ne manifestent pas de préférence pour un des deux compartiments; leur score de préférence est proche de zéro et ne diffère pas entre les lignées de souris femelles. Après 8 jours de conditionnement, les résultats observés chez les souris ayant reçu de la cocaïne indiquent une préférence de place élevée chez les souris H/Rouen [effet traitement  $F(3.62)=26.91$   $p<0.001$ ], similaire à celle des souris I/Rouen mais plus forte que celle des souris NH/Rouen qui ne manifestent pas de CPP ( $p<0.05$ ). Les résultats obtenus après 8 jours de conditionnement reproduisent les différences de préférence de place conditionnées induites par la cocaïne observées entre les souris H/ et NH/Rouen après 4 jours de conditionnement.

Nous avons ensuite mesuré la préférence de place conditionnée chez les mêmes souris, cette fois-ci en réinjectant une dose de 10 mg/kg de cocaïne juste avant le test. Les résultats (**Figure 26 b**) montrent une préférence de place pour la cocaïne forte et similaire chez toutes les lignées de souris [absence d'effet lignée  $F(2.14)=0.398$   $p=0.679$ ]. La préférence de place des souris H/ et I/Rouen n'est pas altérée par l'injection de cocaïne alors qu'elle est considérablement augmentée chez les souris NH/Rouen ( $499.33 \pm 162.78$ ) ( $p<0.001$ ).



**Figure 26 : Score de préférence de place pour la cocaïne après 8 jours de conditionnement**

Le score de préférence de place pour la cocaïne ( $n=4-9$ ) est déterminé lors d'une période de 15 min durant le test de CPP chez les souris femelles, après 8 jours de conditionnement. Le premier test de CPP est réalisé sans drogue (NaCl avant CPP) (a) tandis que le second test de CPP est réalisé en ré-injectant une dose de 10 mg/kg de drogue au moment du test (Cocaïne avant CPP) (b). \* $p < 0.05$  vs NaCl

Ces résultats montrent donc qu'en présence de cocaïne, les souris NH/Rouen manifestent une préférence de place aussi marquée que celle des souris H/ et I/Rouen. Les souris NH/Rouen semblent nécessiter l'association entre le ressenti des effets de la cocaïne et les indices contextuels pour exprimer une préférence de place.

Ainsi, les résultats de la première expérience (**Figure 26 a**) montrent que l'augmentation du nombre de sessions de conditionnement chez les souris femelles NH/Rouen n'augmentent pas leur score de CPP. Par contre, le rappel des effets intéroceptifs de la cocaïne, présents lors de l'apprentissage associatif contexte-drogue, suffit pour induire un comportement de préférence de place élevé chez ces souris (**Figure 26 b**). Ces résultats suggèrent alors que la faible préférence de place manifestée chez les souris femelles NH/Rouen n'est liée ni à déficit d'acquisition de l'association entre le contexte et la cocaïne, ni à une absence de ressenti des effets intéroceptifs de la drogue.

- En conclusion, la forte préférence de place induite par la cocaïne chez les souris femelles résignées H/Rouen suggère que ces souris sont plus vulnérables aux effets renforçants de la cocaïne que les souris NH/ et I/Rouen, probablement parce qu'elles

accordent une plus forte valeur motivationnelle aux indices contextuels associés à la drogue.

- Par ailleurs, les souris femelles NH/Rouen présentent un comportement très particulier puisqu'elles expriment peu ou pas de CPP induite par la cocaïne en présence seulement des stimuli externes (indices contextuels associés à la cocaïne), alors que la présence des stimuli internes (effets intéroceptifs de la cocaïne) favorise l'expression d'une forte CPP chez ces souris. L'ensemble de nos résultats suggère ainsi que les souris NH/Rouen sont capables de percevoir les effets récompensants de la cocaïne, mais que leur capacité à former une association contexte-drogue et/ou à rappeler cette association est altérée.

### **III. Conclusion**

Cette nouvelle série d'expériences nous a permis de montrer que la CPP induite par la cocaïne est plus forte chez les souris femelles H/Rouen, que chez les souris femelles NH/ et I/Rouen, et qu'il existe une corrélation entre le phénotype résigné des souris et le score de CPP. Ces données indiquent ainsi que les souris H/Rouen sont plus vulnérables aux effets renforçants de la cocaïne que les souris NH/ et I/Rouen, et elles corroborent les résultats de la littérature qui montrent que l'état émotionnel de l'animal a une très forte influence sur la valeur motivationnelle acquise par les indices contextuels associés à la drogue.

Au-delà de ce point essentiel montrant le lien étroit entre état affectif et saillance des indices environnementaux associés à la cocaïne (qui sera discuté de façon plus approfondie dans la discussion générale), nos résultats apportent plusieurs autres informations importantes.

Nos données mettent en avant une dissociation entre les effets psychomoteurs et renforçants de la cocaïne chez les souris femelles, puisque les souris H/Rouen qui sont moins sensibles aux effets psychomoteurs de la cocaïne que les souris NH/Rouen sont en revanche plus sensibles aux effets renforçants de la cocaïne que ces dernières. Ces résultats sont en accord avec plusieurs études comportementales chez le rongeur (Riday, Kosofsky, et Malanga 2012 ; Eisener-Dorman, Grabowski-Boase, et Tarantino 2011) et concordent avec le fait que ces

deux types de comportement sont sous-tendus par des circuits neuronaux différents (Volkow et al. 2011).

L'absence de différence de vulnérabilité aux effets renforçants de la cocaïne chez les animaux mâles suggère que la valeur motivationnelle acquises par les indices environnementaux associés à la drogue est moins influencée par l'état émotionnel de l'animal.

Plusieurs facteurs peuvent intervenir dans ces différences entre sexes :

- 1- Il existe un dimorphisme sexuel qui s'établit au cours du développement (Becker et Hu 2008). Les études précliniques montrent que les animaux femelles sont plus sensibles aux effets récompensants et renforçants de la cocaïne, en dépit de leur statut hormonal (différentes phases du cycle ou ovariectomie) ; en particulier, les animaux femelles acquièrent plus facilement le comportement de préférence de place et le comportement d'auto-administration de cocaïne, elles montrent une plus grande motivation pour s'auto-administrer la drogue, et elles sont plus sensibles à la rechute (Carroll et Anker 2010).
- 2- Les hormones sexuelles (œstrogène ou progestérone) affectent également la vulnérabilité aux drogues psychostimulantes aux différentes étapes du processus de l'addiction. Chez le rongeur, l'administration d'œstrogènes facilite le comportement de préférence de place et le comportement d'auto-administration de cocaïne tandis que l'administration de progestérone ou l'ovariectomie diminue ces comportements (Festa et Quinones-Jenab 2004 ; Carroll et Anker 2010). Parallèlement, si les femmes sont généralement moins nombreuses à prendre de la drogue (car elles ont moins d'opportunités d'accéder à la drogue que les hommes), les études montrent que les femmes sont plus vulnérables aux différentes étapes du processus d'addiction, cette vulnérabilité accrue serait sous-tendue par une prédisposition biologique due aux hormones ovariennes, mais également à des différences s'établissant lors du processus de développement (Becker et Hu 2008).

On pourrait ainsi supposer que, dans notre étude, les différences de scores de préférence de place observées dans les trois lignées de souris pourraient être expliquées par une fluctuation des taux d'œstrogènes ou de progestérones au moment du test de CPP. Néanmoins, étant

donné la durée très courte du cycle menstruel de la souris (environ 4 à 5 jours), et le grand nombre de lots de souris utilisés indépendamment dans nos expériences, il paraît peu probable que nos résultats de CPP soient liés à l'influence des hormones ovariennes.

Les fortes différences de scores de préférence de place observés dans les trois lignées de souris nous ont incités à disséquer davantage les mécanismes sous-tendant l'apprentissage associatif de la préférence de place conditionnée induite par la cocaïne.

Nos résultats montrent que l'augmentation du nombre de sessions de conditionnement n'a pas d'impact sur les scores de CPP chez les souris femelles NH/Rouen mais que, par contre, la ré-administration de la cocaïne juste avant ce test provoque une très forte préférence pour le compartiment associé à cette drogue. Nous pouvons donc exclure l'hypothèse d'un manque d'effets intéroceptifs de la cocaïne chez les souris NH/Rouen, puisque dans certaines conditions - notamment lors du rappel des indices contextuels et de l'état intéroceptif ressenti au moment de l'apprentissage, ces souris manifestent une forte préférence pour le compartiment qui a été associé à la drogue.

Ainsi, nous pouvons proposer que les indices environnementaux associés à la drogue n'acquièrent pas de propriétés motivationnelles suffisantes chez les souris NH/Rouen pour induire, par eux-mêmes, un comportement de préférence de place conditionnée, mais qu'ils nécessitent leur association avec l'état ressenti par l'animal lors de l'administration de cocaïne pour rappeler l'association entre les indices contextuels et les effets de la cocaïne. Ce phénomène, qualifié de « mémoire dépendante de l'état », et montrant que la récupération mnésique est plus performante si elle s'effectue lorsque l'animal ou le sujet est dans le même état physiologique ou émotionnel que lors de l'encodage, a été décrit à plusieurs reprises dans la littérature clinique et précliniques (Overton 1974 ; Overton 1988 ; Sakoori et Murphy 2005 ; Koek 2011 ; Le Merrer et al. 2011 ; Nguyen et al. 2012).

En conclusion, nos résultats montrent que la valeur motivationnelle des indices contextuels associés à l'exposition à la cocaïne est beaucoup plus forte chez les souris résignées H/Rouen que chez les souris I/ et NH/Rouen. Compte-tenu de l'importance des indices contextuels associés à la drogue dans les phénomènes de rechute, nos résultats suggèrent une plus grande vulnérabilité à la cocaïne chez les souris présentant un phénotype dépressif et démontrent l'intérêt de ce modèle murin pour approfondir l'étude des liens entre

dépression et vulnérabilité aux drogues ainsi que celles des substrats neuronaux qui les soutendent.



## **Chapitre 4 : Etude des substrats neuronaux sous-tendant la forte préférence de place conditionnée induite par la cocaïne chez les souris femelles H/Rouen**

### **I. Etude immunohistochimique de Fos lors de l'expression de la préférence de place conditionnée induite par la cocaïne**

A notre connaissance, il n'existe aucune étude neuro-anatomique fournissant des données précises sur les circuits neuronaux potentiellement impliqués dans la vulnérabilité à la cocaïne dans un modèle animal de dépression. Nous avons alors émis l'hypothèse que la différence d'expression de préférence pour le compartiment associé à la cocaïne, observée entre les différentes lignées de souris, était sous-tendue par des différences de réactivité dans plusieurs régions d'intérêt impliquées à la fois dans la préférence de place pour la cocaïne et dans la dépression : le cortex préfrontal médian, le noyau accumbens, l'amygdale basolatérale et l'hippocampe.

Dans ce contexte, nous avons comparé la réactivité des circuits neuronaux recrutés lors de l'expression de la CPP induite par la cocaïne, en suivant l'expression de Fos dans les trois lignées de souris.

#### **(1) Expression de la préférence de place conditionnée induite par la cocaïne et activité locomotrice chez les différentes lignées de souris**

Dans cette étude neuro-anatomique, les lots de souris utilisés sont distincts de ceux des expériences de comportement précédentes, et ils ne sont constitués que de souris femelles.

Au préalable, nous avons vérifié qu'il y avait bien une absence de préférence de place chez les animaux témoins ayant reçu du NaCl, et une préférence de place conditionnée pour la cocaïne chez toutes les lignées de souris [effet traitement  $F(1,47)=25.082$ ,  $p<0.001$ ]. En accord avec ce qui a été observé lors du test réalisé 5 jours après la dernière session de conditionnement (**Figure 24 b**), nos résultats indiquent clairement un score de préférence pour le compartiment

associé à la cocaïne plus élevé chez les souris femelles H/Rouen ( $184 \text{ s} \pm 28.69$ ), que chez les souris NH/ ( $106 \text{ s} \pm 35.94$ ) et I/Rouen ( $109 \text{ s} \pm 30.48$ ) ( $p < 0.05$ ).

Par ailleurs, nous avons vérifié que l'activité locomotrice des animaux témoins et des animaux prétraités à la cocaïne ne diffèrent pas statistiquement au sein d'une même lignée lors du test de CPP [ $F(1.48) = 2.827$ ,  $p = 0.099$ ]. Les différences d'expression de Fos, que nous détecterons par la suite, devraient donc refléter principalement le rappel de l'association, faite au cours du conditionnement, entre les indices contextuels associés à la cocaïne et les effets de cette drogue.

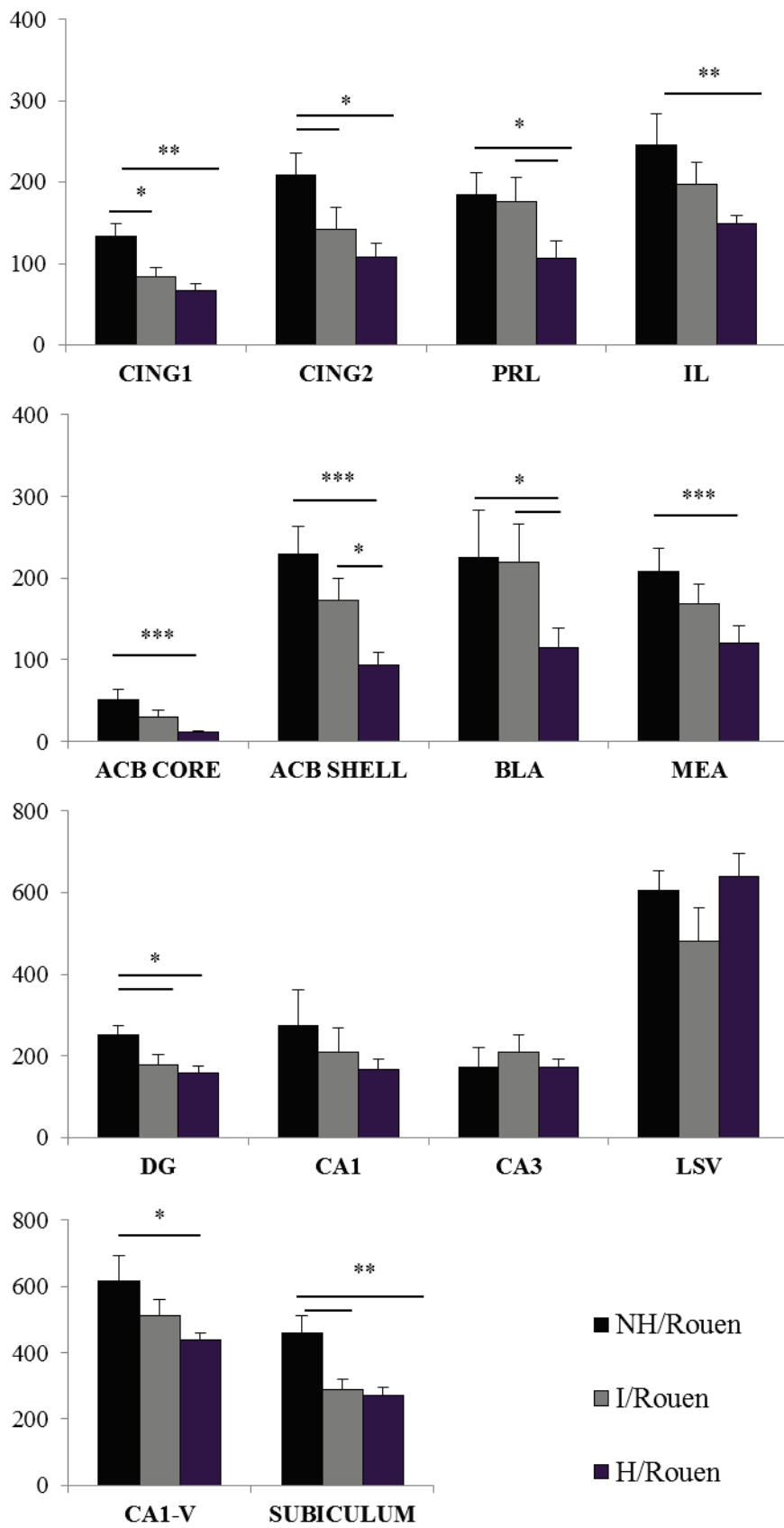
## (2) Expression de Fos chez les souris témoins

Nous avons, dans un premier temps, évalué la densité des neurones immuno-réactifs pour Fos lors de l'exploration du dispositif de CPP chez les souris témoins (**Figure 27**).

Dans les conditions basales, c'est-à-dire chez les animaux témoins n'ayant reçu que des injections de NaCl et qui n'expriment pas de préférence de place, on observe de fortes différences d'expression de c-fos entre les trois lignées de souris.

La densité des neurones immuno-réactifs pour Fos est plus faible chez les souris H/Rouen, que chez les souris NH/Rouen, dans de nombreuses structures cérébrales telles que le CING1 ( $p < 0.01$ ), le CING2 ( $p < 0.05$ ), le PRL ( $p < 0.05$ ), l'IL ( $p < 0.01$ ), l'ACB CORE ( $p < 0.001$ ) et SHELL ( $p < 0.001$ ), la BLA ( $p < 0.05$ ), la MEA ( $p < 0.001$ ), le DG ( $p < 0.05$ ), le CA1-V ( $p < 0.05$ ) et le SUBICULUM ( $p < 0.01$ ). Elle est également plus faible chez les souris H/Rouen que chez les souris I/Rouen dans le PRL ( $p < 0.05$ ), l'ACB SHELL ( $p < 0.05$ ) et la BLA ( $p < 0.05$ ).

Par contre, aucune différence de densité de neurones immuno-réactifs pour Fos n'est observée entre les différentes lignées de souris dans le CA1, le CA3 et le LSV.



**Figure 27:** Pattern d'expression de Fos dans les différentes régions cérébrales chez les souris témoins explorant le dispositif de CPP

La densité des neurones c-fos immunoréactifs est exprimée en nombre de neurones par mm<sup>2</sup>.

\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  et \*\*\* $p < 0.001$

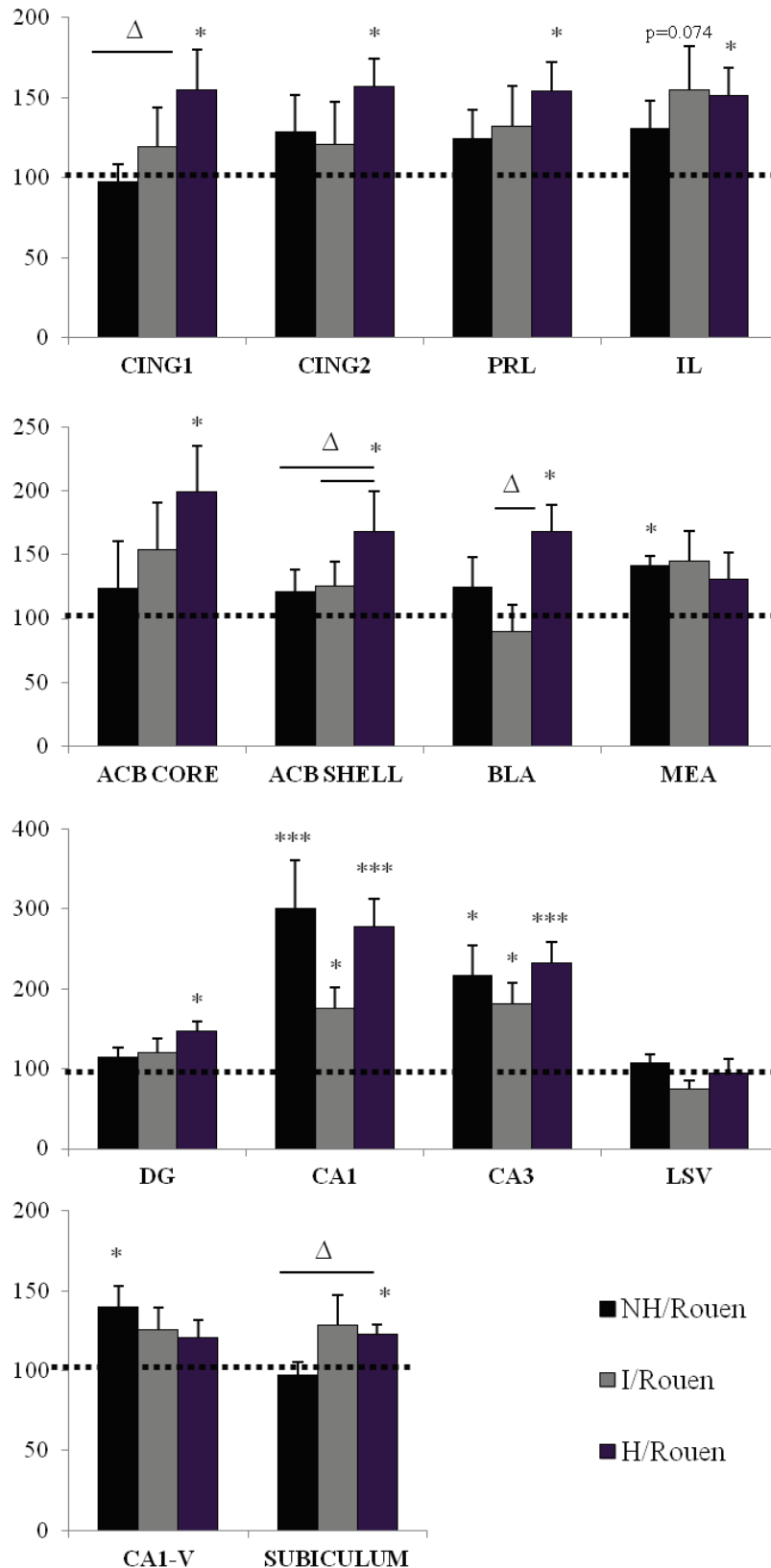
### **(3) Expression de Fos chez les souris manifestant une préférence de place induite par la cocaïne**

Nous avons ensuite examiné la réactivité des régions cérébrales mentionnées ci-dessus lors du test de CPP chez les trois lignées de souris conditionnées à la cocaïne (**Figure 28**). Afin de faciliter la lecture des résultats immuno-histochimiques, nous les avons normalisés, c'est-à-dire exprimés en pourcentage d'augmentation par rapport aux souris témoins de la même lignée.

De façon intéressante, on observe que chez les souris H/Rouen, la forte préférence de place induite par la cocaïne est associée à une augmentation significative de la densité de neurones exprimant Fos dans les quatre régions corticales étudiées [CING1 ( $p<0.05$ ), le CING2 ( $p<0.05$ ), le PRL ( $p<0.05$ ), l'IL ( $p<0.05$ )], ce qui n'est pas le cas pour les deux autres lignées de souris. Il en est de même pour plusieurs régions sous-corticales telles que l'ACB CORE ( $p<0.05$ ) et SHELL ( $p<0.05$ ), la BLA ( $p<0.05$ ), le DG ( $p<0.05$ ) et le SUBICULUM ventral ( $p<0.05$ ).

Par ailleurs, dans certaines structures cérébrales comme le CING1, l'ACB SHELL et le SUBICULUM ventral, la forte réactivité observée chez les souris H/Rouen est confirmée par des différences statistiquement significatives par rapport aux souris NH/Rouen et I/Rouen ( $p<0.05$ ).

Par contre, au sein de l'hippocampe dorsal, les régions CA1 et CA3 présentent une réactivité identique chez les trois lignées de souris.



**Figure 28 :** Pattern d'expression de Fos dans les différentes régions cérébrales lors du test de CPP

La densité des neurones exprimant Fos chez les souris conditionnées à la cocaïne est exprimée en pourcentage de la densité des neurones exprimant Fos chez les animaux témoins de la même lignée.

\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  et \*\*\* $p < 0.001$  vs 100% ;  $\Delta$ \* $p < 0.05$  H/Rouen vs NH/ ou I/Rouen

## II. Conclusion

Les résultats de cette étude neuroanatomique montrent que les différences de préférence de place induite par la cocaïne chez les trois lignées de souris sont associées à des différences de réactivité neuronale dans des régions cérébrales connues pour être impliquées dans le rappel de l'association contexte-drogue (BLA) (See et al. 2003), dans la motivation et l'attente de la récompense (NAC) (Berridge 2007), et dans la mémoire émotionnelle (CA1 et subiculum ventraux) (Cooper et al. 2006). Dans ces trois structures, on observe une réactivité plus forte lors du test de CPP chez les souris H/Rouen par rapport aux souris I/ et NH/Rouen.

Le suivi de l'expression de Fos a souvent été utilisé pour déterminer l'activation des régions cérébrales après exposition à la cocaïne ou aux stimuli contextuels associés à son exposition, en particulier dans les protocoles CPP induite par cette drogue (Miller et Marshall 2004 ; Miller et Marshall 2005 ; Zombeck et al. 2008 ; Johnson et al. 2010 ; Chauvet et al. 2011). De manière générale, le pattern d'expression de Fos observé chez les souris H/Rouen est en accord avec ceux décrits dans la littérature.

En effet, la majorité des études montrent, lors de l'expression de la CPP induite par la cocaïne, une augmentation de la densité de neurones immuno-réactifs pour Fos se confinant au cortex cingulaire antérieur ou CING1, au NAC shell et/ou core, à la BLA et au DG ( Miller et Marshall 2004 ; Miller et Marshall 2005 ; Zombeck et al. 2008 ; Johnson et al. 2010 ; Chauvet et al. 2011). Dans une étude récente, Chauvet et al (2011) rapportent une activation plus large puisque recrutant d'autres régions cérébrales telles que le cortex orbitofrontal, le striatum dorsal, le noyau du lit de la strie terminale (BNST), l'ATV et le noyau de l'amygdale centrale. Cependant, dans cette étude le test de CPP a été réalisé 30 jours après la fin du conditionnement, pendant une période d'incubation du « craving » au cours de laquelle la recherche de drogue induite par des indices contextuels augmente progressivement, pendant plusieurs semaines, et reste élevée pendant une période étendue.

L'importance de ces différentes structures dans l'expression de la CPP a été démontrée par d'autres approches basées sur leur lésion ou leur inactivation pharmacologique. Ainsi, l'intégrité fonctionnelle du CPFm (Isaac et al. 1989 ; Tzschentke et Schmidt 1998), du NAC shell et core (Ito, Robbins, et Everitt 2004 ; Sellings, McQuade, et Clarke 2006), de la BLA

(Brown et Fibiger 1993 ; Fuchs et al. 2002), mais aussi de l'hippocampe dorsal (Meyers, Zavala, et Neisewander 2003 ; Meyers et al. 2006), de l'ATV (Ouachikh et al. 2013) et du pallidum ventral (Gong, Neill, et Justice 1997) apparaissent nécessaires à l'expression de la CPP induite par la cocaïne.

Plus récemment, les approches par optogénétique ont confirmé l'importance des afférences dopaminergiques au NAC en provenance de l'ATV ; leur stimulation suffit à déclencher un comportement de préférence pour le compartiment associé à cette stimulation (Tsai et al. 2009). De même, la stimulation par optogénétique des principales afférences glutamatergiques au NAC issues du cortex préfrontal médian, de l'hippocampe ventral ou de la BLA suffisent à induire une CPP (Britt et al. 2012).

Ces différentes structures, en innervant directement le NAC shell et core pour ce qui est de l'ensemble du CPFm, de la BLA ou de l'ATV, ou plus particulièrement la partie médiale du NAC shell pour l'hippocampe ventral (Britt et al. 2012), transmettent à celui-ci des signaux de l'environnement pour l'élaboration d'un comportement motivé (signaux renforçants ou attente de récompens via la DA et informations environnementales via les afférences glutamatergiques). Au cours de la phase de conditionnement où est acquise l'association des indices contextuels et des effets de la cocaïne, mais aussi sous l'action pharmacologique de cette drogue psychostimulante, des neuroadaptations cellulaires se mettent en place à ces différents niveaux pour rendre certains indices de l'environnement plus saillants et leur assigner une valeur motivationnelle plus importante. Ainsi, on peut supposer que, par rapport aux souris I/ et NH/Rouen, la plus forte réactivité du NAC observée chez les souris H/Rouen, ainsi que celle de ses trois afférences majeures (CPFm, BLA et SUBICULUM ventral) soient le résultat de neuroadaptations favorisant une sensibilité accrue aux indices contextuels associés à la cocaïne et contribuant à une CPP plus élevée.

On peut s'étonner que nous n'ayons pas mesuré la densité de neurones immuno-réactifs pour Fos dans l'ATV chez les trois lignées de souris ou que l'activation de la partie core du NAC n'apparaisse pas augmentée de façon significative. En fait, dans aucune de nos conditions expérimentales nous n'avons observé d'expression de Fos dans les régions du mésencéphale contenant des neurones dopaminergiques, l'ATV ou la substance noire. Le suivi de l'expression de Fos comme marqueur d'activation neuronale, pour établir une

cartographie des neurones impliqués dans la préférence de place conditionnée induite par la cocaïne, présente un certain nombre d'avantages mais également des inconvénients (Dragunow et Faull 1989; Herrera et Robertson 1996).

- L'induction de Fos nécessite parfois des stimulations relativement fortes et il existe des populations de neurones dans lesquelles il est difficile de l'induire (Kovács 2008). Cela a déjà été montré pour les neurones de l'ATV pour lesquels le seuil d'induction de Fos lors d'une situation anxiogène et stressante (exposition au labyrinthe en croix surélevé) est plus élevé que dans d'autres régions cérébrales (Koya et al. 2005). Il est donc très probable que l'activation des neurones de l'ATV dans nos conditions expérimentales n'ait pas été suffisante pour induire des taux de protéine Fos détectable par immunohistochimie.
- De même, dans la partie core du NAC, la densité de cellules exprimant Fos est accrue de façon importante chez les souris H/Rouen sans que cette augmentation ne soit statistiquement significative. Cette absence de différence peut être attribuée au nombre très faible de cellules exprimant Fos dans cette partie du NAC (la densité de cellules immunomarquées dans les conditions basales est entre 5 et 20 cellules/mm<sup>2</sup> alors qu'elle est entre 50 et 200 cellules/mm<sup>2</sup> dans la partie shell) donc d'un échantillonnage faible avec une grande dispersion des mesures, ce qui ne facilite pas la mise en évidence de différences significatives. Il aurait fallu pour cette structure augmenter le nombre de mesures par animal.

L'absence générale d'activation significative de l'expression de Fos dans les différentes régions cérébrales étudiées chez les souris NH/ et I/Rouen - à l'exception de quelques structures comme les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe dorsal en lien avec l'exploration spatiale du dispositif de CPP, pourrait être expliquée par des scores de CPP induite par la cocaïne plus faibles que ceux des souris H/Rouen. Par ailleurs, elle pourrait également être due au fait que dans ce test comportemental, l'augmentation de l'expression de Fos est quand même relativement faible chez les souris H/Rouen, en comparaison des études déterminant les circuits neuronaux impliqués dans les réponses comportementales qui se mettent en place après une exposition chronique au stress (Martinez, Calvo-Torrent, et Herbert 2002),



En conclusion, nos résultats apportent des orientations pour étudier de manière plus approfondie les mécanismes sous-tendant la forte vulnérabilité à la cocaïne chez les souris NH/Rouen puisqu'ils nous dirigent vers un réseau de régions interconnectées, incluant la partie dorsale du CPFm, la BLA, le NAC SHELL et le SUBICULUM ventral, dont l'altération spécifique dans le rappel de la mémoire des associations contexte-drogue pourrait jouer un rôle clé dans la vulnérabilité à la cocaïne.

### **III. Etude de l'expression des protéines $\Delta$ Fos B et BDNF dans les différentes lignées des souris, en conditions basales et après un conditionnement de préférence de place induit par la cocaïne**

Comme nous l'avons mentionné précédemment dans les rappels bibliographiques, différents facteurs de croissance et neurotrophiques comme les protéines  $\Delta$ FosB et BDNF jouent un rôle important dans la susceptibilité à la dépression et dans la vulnérabilité à l'addiction à la cocaïne. Nous avons alors émis l'hypothèse que le phénotype des souris ainsi que la différence d'expression de préférence pour le compartiment associé à la cocaïne, observée entre les différentes lignées de souris, était sous-tendue par des différences d'expression de ces protéines dans le noyau accumbens.

Nous avons donc comparé l'expression de ces protéines au niveau du noyau accumbens dans les différentes lignées de souris, à la fois dans des conditions basales (comparaison en fonction du phénotype) et après un conditionnement à la cocaïne (comparaison de leur régulation par la drogue).

#### **(1) Choix du marqueur $\Delta$ Fos B**

Le degré d'induction de  $\Delta$ FosB dans le NAC pourrait jouer un rôle critique dans l'expression d'un phénotype résilient ou susceptible au stress et à la dépression (Vialou et al, 2010 ; Muschamp et al, 2012). En effet, l'augmentation de l'expression de  $\Delta$ FosB dans cette région favorise la résilience au stress de défaite sociale chez la souris tandis qu'à l'inverse, la diminution de son expression dans cette structure entraîne une susceptibilité au stress d'isolement. De plus, une diminution d'environ 50 % de l'expression de  $\Delta$ FosB dans le NAC a été rapportée dans des études réalisées en post-mortem chez des patients souffrant de

dépression. *Il apparait donc intéressant d'étudier l'expression basale de ce facteur de transcription chez les trois lignées de souris et de faire l'hypothèse que celui est faiblement exprimé chez les souris H/Rouen, et plus fortement exprimé chez les souris NH/Rouen que l'on pourrait considérer comme résiliente à la dépression.*

Parallèlement, l'administration répétée de cocaïne induit une accumulation de longue durée de la protéine  $\Delta$ FosB dans les neurones exprimant les récepteurs dopaminergiques D1 du NAC. La sur-expression de  $\Delta$ FosB dans ces neurones augmente la sensibilité aux effets psychomoteurs de la cocaïne, et favorise le comportement de recherche de cette drogue ; à l'inverse, le blocage de l'activité de  $\Delta$ FosB diminue les effets renforçants de la cocaïne. (Nestler et al, 2001,2008 ; McClung et al, 2004). *L'étude de l'expression de  $\Delta$ FosB après conditionnement à la cocaïne permettra de comparer sa régulation par la cocaïne chez ces trois lignées de souris et d'apporter des indications sur son éventuelle implication dans la vulnérabilité à cette drogue.*

## **(2) Eude de la spécificité des anticorps anti- $\Delta$ Fos B**

Nous avons dans un premier temps testé un anticorps poly-clonal dirigé contre la région 75-150 de la protéine humaine Fos (**anticorps anti- $\Delta$ FosB sc-7203 de chez Santa-Cruz**). Cet anticorps a été testé à différentes concentrations et avec des homogénats de striatum et de noyau accumbens obtenus en conditions basales et après un traitement chronique à la cocaïne (4 injections de 10 mg/kg i.p.). Aucune de ces conditions expérimentales ne nous a permis d'obtenir un signal spécifique net et aux alentours des poids moléculaires attendus.

Nous avons donc testé un second anticorps poly-clonal dirigé contre la protéine tronquée humaine  $\Delta$ FosB (**anticorps anti- $\Delta$ FosB #9890 de chez Cell Signaling Technology**). Cet anticorps a été testé dans les mêmes conditions que précédemment. Nous avons observé une faible intensité de signal non adapté pour une étude quantitative ; toutefois les poids moléculaires des deux bandes révélées (35 et 37 kDa) correspondent bien à la protéine  $\Delta$ FosB. Il semblerait cependant que l'anticorps utilisé reconnaisse la protéine FosB (48 kDa).

Nous avons essayé d'obtenir un immunoblot quantifiable, en doublant la quantité de protéines déposées lors de l'électrophorèse, en testant des révélateurs chimio-luminescents plus

sensibles, et en prolongeant le temps d'exposition lors de la révélation immunologique. Toutefois, nous avons, dans tous les cas, obtenu un signal très faible et non quantifiable. A cause des difficultés techniques rencontrées, nous n'avons pas poursuivi l'étude de  $\Delta$ FosB.

### **(3) Choix du marqueur BDNF**

Parmi les arguments en faveur de son implication dans l'étiologie de la dépression, de nombreuses études montrent une augmentation du taux tissulaire de BDNF dans le NAC chez les patients dépressifs (Krishnan et al. 2007) et chez les animaux exposés à une procédure de stress chronique (Bessa et al. 2013) ou à une procédure de défaite sociale intermittente (Berton et al. 2006; Krishnan et al. 2007; Klaus A Miczek, Nikulina, Shimamoto, et al. 2011; Klaus A Miczek, Nikulina, Takahashi, et al. 2011; Nikulina et al. 2012). La délétion spécifique du BDNF dans le circuit ATV-NAC produit un effet de type antidépresseur (Berton et al. 2006; Krishnan et al. 2007), et il est clairement démontré que l'administration d'antidépresseurs restaure le taux de BDNF dans cette région (Castrén et Rantamäki 2010).

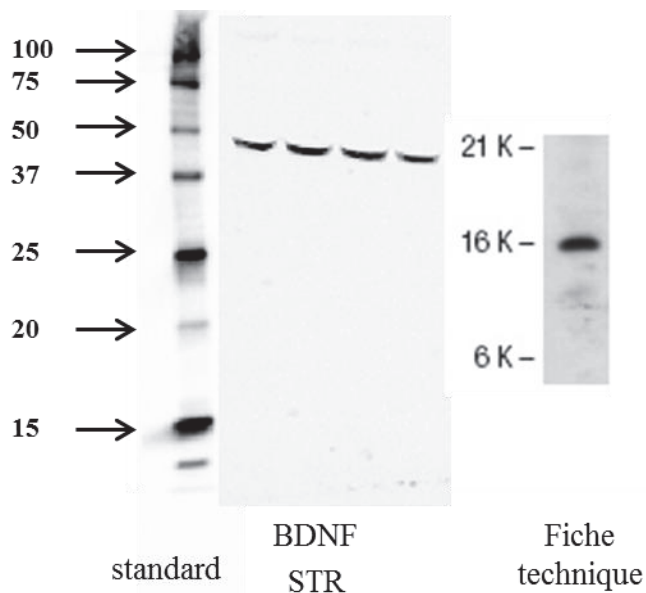
Parallèlement, le taux d'expression du BDNF dans le NAC semble avoir un rôle crucial dans les comportements de recherche et prise de cocaïne. L'administration répétée de cette drogue augmente à long terme le taux de BDNF dans le NAC, ce qui participe à l'incubation du craving et la recherche compulsive de drogue lors du sevrage (Li et al. 2013). La surexpression de BDNF dans le NAC augmente la sensibilité des animaux aux effets psychomoteurs (activité locomotrice, sensibilisation comportementale) et renforçants de la cocaïne (CPP, auto-administration intraveineuse) (Horger et al. 1999; Grimm et al. 2003; Graham et al. 2007; Bahi et al. 2008). A l'inverse, la délétion spécifique du BDNF dans le NAC altère tous les comportements liés à la drogue (McCarthy, Brown, et Bhide 2012).

*Ainsi, il existe de nombreux arguments pour penser que le BDNF dans le noyau accumbens favorise les comportements dépressifs et de recherche de drogues.*

### **(4) Etude du BDNF**

#### **(i) Etude de la spécificité des anticorps anti-BDNF**

Nous avons dans un premier temps testé un anticorps poly-clonal dirigé contre la séquence C-terminale de la protéine BDNF humaine (acides aminés 130-247) (**anti-BDNF sc-20891 (H-117) de chez Santa Cruz**). Cet anticorps a été testé à différentes concentrations et avec des homogénats de striatum et de noyau accumbens obtenus en conditions basales et après un traitement chronique à la cocaïne (4 injections de 10 mg/kg i.p.). Le signal, obtenu dans ces structures, est d'intensité forte et quantifiable (**Figure 29**), cependant le poids moléculaire de la protéine révélée (entre 45 et 50 kDa) ne correspond pas au poids moléculaire du BDNF attendu et décrit dans la fiche technique (entre 14 et 16 kDa).

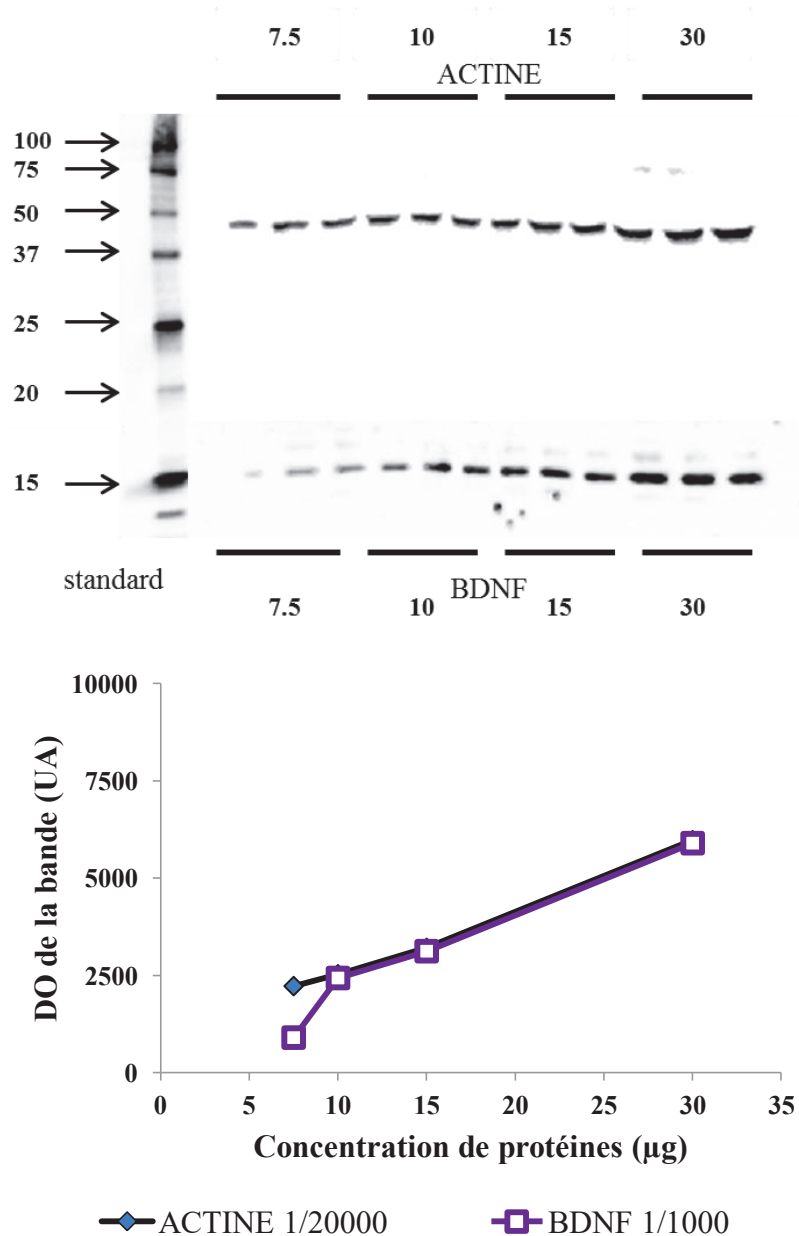


**Figure 29 : Exemple d'immunoblot du BDNF dans le striatum dorsal**

*Les standards de poids moléculaire permettent d'évaluer le poids moléculaire de la bande de BDNF reconnue par l'anticorps utilisé (dilution 1/5000) à 45-50 kDa, ce qui ne correspond pas au poids moléculaire du BDNF (entre 14 et 16 kDa) indiqué dans la fiche technique.*

Nous avons ainsi testé un second anticorps poly-clonal dirigé contre une séquence interne de la protéine BDNF humaine (**anti-BDNF sc-546 (N-20) de chez Santa Cruz**). Cet anticorps a été testé dans les mêmes conditions que précédemment. Le signal, obtenu à partir d'homogénats de STR et de NAC, est intense et donc quantifiable. L'anticorps anti-BDNF reconnaît une bande de poids moléculaire 14-16 kDa, ce qui correspond bien au poids moléculaire du BDNF décrit dans la fiche technique et dans la littérature. Nous avons vérifié qu'en absence d'anticorps primaire, cette bande n'est pas reconnue par l'anticorps secondaire seul.

Nous avons réalisé une gamme d'homogénats de STR (dépôts contenant 7.5 à 30 µg de protéines) et étudié la linéarité du signal correspondant au BDNF et à la protéine d'actine qui constitue notre standard interne (**Figure 30**).



**Figure 30 :** Immunoblot de l'actine et du BDNF dans le striatum dorsal de souris

Dans nos conditions expérimentales, nous avons montré qu'il existe une relation linéaire entre la quantité de tissus déposés et l'intensité du signal mesuré, que ce soit pour le BDNF ou pour l'actine ; par ailleurs, avec 20 µg de protéines déposées lors de l'électrophorèse, nous sommes dans des bonnes conditions pour mesurer des variations significatives du taux de BDNF.



# **DISCUSSION GENERALE**

---

Un enjeu crucial de la psychiatrie moderne est de comprendre l'origine des troubles mentaux, et en particulier de déterminer les facteurs qui rendent certains individus plus vulnérables que d'autres à un ou plusieurs troubles psychiatriques. Au cours de cette thèse, nous avons porté un intérêt plus particulier à la comorbidité des troubles dépressifs et addictifs, en élaborant un modèle murin permettant l'étude des mécanismes neurobiologiques sous-tendant la forte vulnérabilité à la cocaïne décrite, dans la littérature, chez les individus dépressifs.

Au vu du rôle crucial du contexte de consommation de cocaïne dans le déclenchement de la recherche et des prises compulsives de drogue chez l'homme (Childress, McLellan, et O'Brien 1986), nous nous sommes intéressés à la valeur motivationnelle acquise par les indices environnementaux associés à l'exposition à la cocaïne dans le test de CPP, chez les trois lignées de souris Rouen. Il ressort de cette étude que les souris femelles H/Rouen expriment une CPP plus forte que les souris NH/ et I/Rouen et que le score de CPP est fortement corrélé au degré de résignation de l'animal dans le test de suspension par la queue. Ces résultats soulèvent de nombreuses questions qui nécessitent des expériences comportementales complémentaires pour affiner davantage notre modèle animal de comorbidité de la dépression et de la vulnérabilité aux drogues (Le Merrer et al. 2011).

D'une part, le test de CPP correspond à un apprentissage associatif passif ; il serait donc important de confirmer la plus grande vulnérabilité à la cocaïne des souris femelles H/Rouen, suggérée dans notre protocole de CPP, en adoptant d'autres paradigmes expérimentaux, comme l'auto-administration intra-veineuse, permettant de déterminer la motivation des animaux pour la cocaïne en faisant varier les conditions d'obtention de la drogue (appui simple sur un levier, ou augmentation progressive du nombre d'appuis).

D'une part, si ces expériences permettent de confirmer la plus grande vulnérabilité à la cocaïne chez les souris femelles H/Rouen, il serait intéressant d'étendre notre étude à d'autres drogues psychostimulantes comme l'amphétamine et l'ecstasy, ou bien à d'autres classes de drogues comme les opiacés et l'alcool qui possèdent des mécanismes d'actions très différents.

A la différence des résultats obtenus chez les animaux femelles, nous n'avons pas observé de différences dans les scores de CPP induite par la cocaïne entre les souris mâles H/



et NH/Rouen. La différence constatée selon le sexe de l'animal suggère que, chez les souris femelles, l'état émotionnel de l'animal influence plus fortement sa vulnérabilité aux effets renforçants de la cocaïne. Il serait néanmoins important de vérifier le comportement des différentes lignées de souris mâles dans le paradigme de CPP, en utilisant des doses plus faibles de cocaïne lors du conditionnement. En effet, dans les protocoles classiques de CPP, la courbe effet-dose est une courbe inversée en U, correspondant à une augmentation progressive des scores de CPP avec les doses de cocaïne, et après un plateau, les effets plaisants de la drogue laissent place aux effets aversifs pour de plus fortes doses de cocaïne. Au vu de l'absence de différences de scores de CPP entre les souris NH/ et H/Rouen avec des doses de 10 et 20mg/kg lors du conditionnement, on peut supposer que les scores de CPP obtenus dans nos conditions expérimentales correspondent au plateau et que si les souris mâles H/Rouen sont plus sensibles aux effets renforçants de la cocaïne que les souris NH/Rouen, alors des doses plus faibles de drogue devraient induire une CPP plus forte chez les souris H/Rouen que chez les souris NH/ et I/Rouen.

---

Si l'on met en regard nos résultats expérimentaux avec ceux de la littérature, on constate que, comme il est décrit plus précisément dans les rappels bibliographiques (Chapitre 4), l'état émotionnel de l'animal modifie sa vulnérabilité aux drogues.

Il a été montré que des conditions environnementales positives comme l'hébergement de rongeurs dans un environnement enrichi permettant l'amélioration du bien-être de l'animal par des stimulations sociales, motrices et somato-sensorielles, ont des effets préventifs et thérapeutiques sur les comportements de recherche et de prise de cocaïne (Solinas et al. 2008; El Rawas et al. 2009). De façon intéressante, Nader et al. (2012) montre que la transition d'un environnement enrichi à un environnement standard induit chez les animaux un état émotionnel négatif, et bloque les effets préventifs sur les comportements de recherche et de prise de cocaïne mais augmentent également les effets récompensants de cette drogue dans le paradigme d'auto-administration (Chauvet et al. 2012).

A l'inverse, de nombreuses études montrent que l'exposition à des stress chroniques, basés sur des expériences sociales négatives précoces ou à l'âge adulte, et engendrant un phénotype de type dépressif ou un trait anxieux, augmente les comportements de recherche et

de prise de cocaïne (Neisewander, Peartree, et Pentkowski 2012). En combinant différentes expériences comportementales, des études montrent que l'induction d'un état anhédonique ou dysphorique, par l'exposition au stress ou l'administration d'agoniste des récepteurs aux opiacés  $\kappa$ , entraîne une CPP induite par la cocaïne plus forte en augmentant la valeur motivationnelle acquise par les indices environnementaux associés à son administration (Schindler, Li, et Chavkin 2010) ; en outre, dans cette étude, le stress n'affecte pas les capacités d'apprentissage associatif contexte-drogue ni les mécanismes de rappel de la mémoire.

L'avantage de ces différents modèles animaux est qu'ils permettent de modifier l'état émotionnel de l'animal à des moments choisis par l'expérimentateur - par exemple, soit avant et pendant le conditionnement de la CPP pour étudier l'incidence de l'état émotionnel de l'animal sur l'acquisition de l'apprentissage associatif des indices contextuels et des effets intéroceptifs de la cocaïne, soit après le conditionnement pour déterminer l'influence de cet état émotionnel sur le rappel de la mémoire associative. Néanmoins, à notre connaissance, peu d'études dans la littérature ont étudié la vulnérabilité aux drogues psychostimulantes dans les modèles génétiques de dépression ; or ces modèles, comme celui utilisé dans cette thèse, constitue une voie prometteuse pour comprendre la plus forte vulnérabilité à la cocaïne chez les individus dépressifs, en termes de facteurs génétiques et épigénétiques.

---

Peu d'études dans la littérature ont exploré les mécanismes neurobiologiques sous-tendant la forte association entre un phénotype de type dépressif et la vulnérabilité aux effets renforçants de la cocaïne. De plus, nous disposons de très peu d'informations neurochimiques et hormonales dans les différentes lignées de souris. Nous avons tout de même émis l'hypothèse que chez les souris femelles H/Rouen, la forte CPP induite par la cocaïne, et en outre la forte valeur motivationnelle acquise par les indices environnementaux associés à son exposition, étaient sous-tendues par une hyper-réactivité du NAC et de ses afférences glutamatergiques principales (CPFm, BLA et hippocampe ventral) (Britt et al. 2012).

L'étude immuno-histochimique de Fos lors du test de CPP nous a permis de montrer que, chez les souris femelles H/Rouen, la forte CPP induite par la cocaïne est sous-tendue par une hyper-activation d'un large réseau de régions interconnectées, comprenant la partie

cingulaire du CPFm, le NAC shell, la BLA et le subiculum ventral - ces circuits étant connus pour être impliqués dans la motivation et dans l'apprentissage et la mémoire des associations contexte-drogue. Comme nous l'avons discuté précédemment, nos résultats de neuroanatomie sont cohérents avec les résultats d'autres études montrant l'activation de ces régions cérébrales après exposition répétée à la cocaïne ou aux stimuli contextuels associés à son exposition (Miller et Marshall 2004 ; Miller et Marshall 2005 ; Zombeck et al. 2008 ; Johnson et al. 2010 ; Chauvet et al. 2011).

Des études anatomiques complémentaires pour différencier le phénotype des neurones activés dans la partie cingulaire du CPFm, par des techniques de double marquage, permettraient de déterminer si l'activation de Fos correspond à une activation préférentielle des voies de sortie vers le NAC shell et la BLA des neurones glutamatergiques et/ou des interneurons inhibiteurs corticaux. Cette question ne se pose pas pour les autres structures cérébrales constituées majoritairement de neurones GABAergiques pour le NAC shell et glutamatergiques pour la BLA et l'hippocampe ventral.

Nos résultats indiquent clairement que l'activation de ces différentes régions cérébrales, chez les souris H/Rouen, pourrait être expliquée par des différences dans les phénomènes de neuro-plasticité qui se mettent en place avec l'exposition répétée à la cocaïne.

On pourrait supposer que l'administration de cocaïne et la mise en place de l'association contexte-drogue chez ces souris entraîneraient des modifications différentes de l'arborisation dendritique et de la plasticité synaptique au niveau du NAC chez les souris H/Rouen, ainsi qu'une forte activation des afférences glutamatergiques en provenance de la BLA et de l'hippocampe ventral (Britt et al. 2012), ce qui favoriseraient l'activation des neurones du NAC.

Cette plus forte activation de ces structures cérébrales pourrait également être modifiée par l'expression de certains facteurs moléculaires comme le BDNF, dont le rôle crucial dans la susceptibilité à la dépression et la vulnérabilité aux drogues psychostimulantes a été déjà discuté auparavant. L'étude de l'expression du BDNF dans les différentes lignées de souris Rouen, en conditions basales et après un conditionnement à la cocaïne, est en cours. On peut émettre l'hypothèse qu'au niveau du NAC, le taux d'expression du BDNF sera plus élevé chez les souris H/Rouen par rapport aux souris NH/ et I/Rouen, en conditions basales et après

exposition à la cocaïne, reflétant l'influence des dysfonctionnements moléculaires à la base du phénotype dépressif et de la forte vulnérabilité aux drogues.

---

En conclusion, bien que nos résultats obtenus au cours de cette thèse nécessitent des investigations plus approfondies sur les mécanismes neurobiologiques sous-tendant la forte vulnérabilité à la cocaïne chez les souris résignées H/Rouen, ils représentent une base de travail prometteuse pour décrypter les mécanismes physiopathologiques à la base de la comorbidité de la dépression et de l'addiction à la cocaïne.



**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

---

- Advani, Tushar, Julie G Hensler, et Wouter Koek. 2007. « Effect of Early Rearing Conditions on Alcohol Drinking and 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Function in C57BL/6J Mice ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology*.
- Afshar, Maryam, Clifford M Knapp, Ofra Sarid-Segal, Eric Devine, Laurie Sickles Colaneri, Lisa Tozier, Megan E Waters, Megan A Putnam, et Domenic A Ciraulo. 2012. « The Efficacy of Mirtazapine in the Treatment of Cocaine Dependence with Comorbid Depression ». *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*.
- Ago, Yukio, Keiko Takahashi, Shigeo Nakamura, Hitoshi Hashimoto, Akemichi Baba, et Toshio Matsuda. 2007. « Anxiety-like and Exploratory Behaviors of Isolation-reared Mice in the Staircase Test ». *Journal of Pharmacological Sciences*.
- Ahmed, S H, et G F Koob. 1998. « Transition from Moderate to Excessive Drug Intake: Change in Hedonic Set Point ». *Science*.
- Akiskal, H S, R M Hirschfeld, et B I Yerevanian. 1983. « The Relationship of Personality to Affective Disorders ». *Archives of General Psychiatry*.
- Amen, Shelley L, Linda B Piacentine, Muhammad E Ahmad, Shi-Jiang Li, John R Mantsch, Robert C Risinger, et David A Baker. 2011. « Repeated N-acetyl Cysteine Reduces Cocaine Seeking in Rodents and Craving in Cocaine-dependent Humans ». *Neuropsychopharmacology*.
- Anderson, Rodney J, Mark A Frye, Osama A Abulseoud, Kendall H Lee, Jane A McGillivray, Michael Berk, et Susannah J Tye. 2012. « Deep Brain Stimulation for Treatment-resistant Depression: Efficacy, Safety and Mechanisms of Action ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Anker, Justin J, et Marilyn E Carroll. 2011. « Females are more vulnerable to drug abuse than males: evidence from preclinical studies and the role of ovarian hormones ». *Current Topics in Behavioral Neurosciences*.
- Araujo, Ana Paula N, Roberto DeLucia, Cristoforo Scavone, et Cleopatra S Planeta. 2003. « Repeated predictable or unpredictable stress: effects on cocaine-induced locomotion and cyclic AMP-dependent protein kinase activity ». *Behavioural Brain Research*.
- Asensio, Samuel, Maria J Romero, Carmina Palau, Amparo Sanchez, Isabel Senabre, Julia L Morales, Raquel Carcelen, et Francisco J Romero. 2010. « Altered Neural Response of the Appetitive Emotional System in Cocaine Addiction: An fMRI Study ». *Addiction Biology*.
- Bahi, Amine, Frederic Boyer, Vijay Chandrasekar, et Jean-Luc Dreyer. 2008. « Role of Accumbens BDNF and TrkB in Cocaine-induced Psychomotor Sensitization, Conditioned-place Preference, and Reinstatement in Rats ». *Psychopharmacology*.
- Bardo, M T, J E Klebaur, J M Valone, et C Deaton. 2001. « Environmental Enrichment Decreases Intravenous Self-administration of Amphetamine in Female and Male Rats ». *Psychopharmacology*.
- Batelaan, Neeltje M, Jan Spijker, Ron de Graaf, et Pim Cuijpers. 2012. « Mixed Anxiety Depression Should Not Be Included in DSM-5 ». *The Journal of Nervous and Mental Disease*.

- Baumann, Pierre. 2007. « [Pharmacotherapy of depression: recent developments] ». *Revue médicale suisse*.
- Beaulieu, Serge, Sybille Saury, Jitender Sareen, Jacques Tremblay, Christian G Schütz, Roger S McIntyre, Ayal Schaffer, et Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. 2012. « The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Management of Patients with Mood Disorders and Comorbid Substance Use Disorders ». *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*.
- Beauregard, M, J M Leroux, S Bergman, Y Arzoumanian, G Beaudoin, P Bourgouin, et E Stip. 1998. « The Functional Neuroanatomy of Major Depression: An fMRI Study Using an Emotional Activation Paradigm ». *Neuroreport*.
- Becker, Jill B, et Ming Hu. 2008. « Sex differences in drug abuse ». *Frontiers in neuroendocrinology*.
- Belmaker, R H, et Galila Agam. 2008. « Major depressive disorder ». *The New England journal of medicine*.
- Belzung, Catherine, et Maël Lemoine. 2011. « Criteria of Validity for Animal Models of Psychiatric Disorders: Focus on Anxiety Disorders and Depression ». *Biology of Mood & Anxiety Disorders*.
- Berridge, Kent C. 2007. « The Debate over Dopamine's Role in Reward: The Case for Incentive Saliency ». *Psychopharmacology*.
- Berton, Olivier, Chang-Gyu Hahn, et Michael E Thase. 2012. « Are we getting closer to valid translational models for major depression? » *Science*.
- Berton, Olivier, Colleen A McClung, Ralph J Dileone, Vaishnav Krishnan, William Renthal, Scott J Russo, Danielle Graham, et al. 2006. « Essential Role of BDNF in the Mesolimbic Dopamine Pathway in Social Defeat Stress ». *Science*.
- Berton, Olivier, et Eric J Nestler. 2006. « New Approaches to Antidepressant Drug Discovery: Beyond Monoamines ». *Nature Reviews. Neuroscience*.
- Bessa, J M, M Morais, F Marques, L Pinto, J A Palha, O F X Almeida, et N Sousa. 2013. « Stress-induced Anhedonia Is Associated with Hypertrophy of Medium Spiny Neurons of the Nucleus Accumbens ». *Translational Psychiatry*.
- Bewernick, Bettina H, René Hurlmann, Andreas Matusch, Sarah Kayser, Christiane Grubert, Barbara Hadrysiewicz, Nikolai Axmacher, et al. 2010. « Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation Decreases Ratings of Depression and Anxiety in Treatment-resistant Depression ». *Biological Psychiatry*.
- Bougarel, Laure, Jérôme Guitton, Luc Zimmer, Jean-Marie Vaugeois, et Malika El Yacoubi. 2011. « Behaviour of a Genetic Mouse Model of Depression in the Learned Helplessness Paradigm ». *Psychopharmacology*.
- Bowling, S L, et M T Bardo. 1994. « Locomotor and Rewarding Effects of Amphetamine in Enriched, Social, and Isolate Reared Rats ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*.



- Boyle, A E, K Gill, B R Smith, et Z Amit. 1991. « Differential Effects of an Early Housing Manipulation on Cocaine-induced Activity and Self-administration in Laboratory Rats ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*.
- Brady, Kathleen T, et Marcia L Verduin. 2005. « Pharmacotherapy of Comorbid Mood, Anxiety, and Substance Use Disorders ». *Substance Use & Misuse*.
- Breiter, Hans C, Randy L Gollub, Robert M Weisskoff, David N Kennedy, Nikos Makris, Joshua D Berke, Julie M Goodman, et al. 1997. « Acute Effects of Cocaine on Human Brain Activity and Emotion ». *Neuron*.
- Britt, Jonathan P, Faiza Benaliouad, Ross A McDevitt, Garret D Stuber, Roy A Wise, et Antonello Bonci. 2012. « Synaptic and Behavioral Profile of Multiple Glutamatergic Inputs to the Nucleus Accumbens ». *Neuron*.
- Brown, E E, et H C Fibiger. 1993. « Differential Effects of Excitotoxic Lesions of the Amygdala on Cocaine-induced Conditioned Locomotion and Conditioned Place Preference ». *Psychopharmacology*.
- Buwalda, Bauke, Maarten H P Kole, Alexa H Veenema, Mark Huininga, Sietse F de Boer, S Mechiel Korte, et Jaap M Koolhaas. 2005. « Long-term Effects of Social Stress on Brain and Behavior: a Focus on Hippocampal Functioning ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Cailhol, S, et P Mormède. 1999. « Strain and sex differences in the locomotor response and behavioral sensitization to cocaine in hyperactive rats ». *Brain Research*.
- Calcagnetti, D J, L A Quatrella, et M D Schechter. 1996. « Olfactory bulbectomy disrupts the expression of cocaine-induced conditioned place preference ». *Physiology & Behavior*.
- Caldwell, Elizabeth E, et David C Riccio. 2010. « Alcohol Self-administration in Rats: Modulation by Temporal Parameters Related to Repeated Mild Social Defeat Stress ». *Alcohol*.
- Campo, Brice, Mikhail Kalinichev, Nathalie Lambeng, M El Yacoubi, Isabelle Royer-Urios, Manfred Schneider, Coline Legrand, et al. 2011. « Characterization of an mGluR2/3 Negative Allosteric Modulator in Rodent Models of Depression ». *Journal of Neurogenetics*.
- Canli, Turhan, et Klaus-Peter Lesch. 2007. « Long Story Short: The Serotonin Transporter in Emotion Regulation and Social Cognition ». *Nature Neuroscience*.
- Cao, Jian, James J Hudziak, et Dawei Li. 2013. « Multi-cultural Association of the Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) with Substance Use Disorder ». *Neuropsychopharmacology*.
- Cardinal, Rudolf N, John A Parkinson, Jeremy Hall, et Barry J Everitt. 2002. « Emotion and Motivation: The Role of the Amygdala, Ventral Striatum, and Prefrontal Cortex ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Carlsen, J, J De Olmos, et L Heimer. 1982. « Tracing of Two-neuron Pathways in the Olfactory System by the Aid of Transneuronal Degeneration: Projections to the Amygdaloid Body and Hippocampal Formation ». *The Journal of Comparative Neurology*.

- Carroll, Marilyn E, et Justin J Anker. 2010. « Sex differences and ovarian hormones in animal models of drug dependence ». *Hormones and behavior*.
- Caspi, Avshalom, Karen Sugden, Terrie E Moffitt, Alan Taylor, Ian W Craig, HonaLee Harrington, Joseph McClay, et al. 2003. « Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene ». *Science*.
- Castrén, Eero, et Tomi Rantamäki. 2010. « The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity ». *Developmental Neurobiology*.
- Chambers, R Andrew, Teige Sheehan, et Jane R Taylor. 2004. « Locomotor sensitization to cocaine in rats with olfactory bulbectomy ». *Synapse*.
- Chandra, Ramesh, Jeffrey D Lenz, Amy M Gancarz, Dipesh Chaudhury, Gabrielle L Schroeder, Ming-Hu Han, Joseph F Cheer, David M Dietz, et Mary Kay Lobo. 2013. « Optogenetic Inhibition of D1R Containing Nucleus Accumbens Neurons Alters Cocaine-mediated Regulation of Tiam1 ». *Frontiers in Molecular Neuroscience*.
- Chaouloff, Francis. 2013. « Social Stress Models in Depression Research: What Do They Tell Us? » *Cell and Tissue Research*.
- Chauvet, C, V Lardeux, M Jaber, et M Solinas. 2011. « Brain regions associated with the reversal of cocaine conditioned place preference by environmental enrichment ». *Neuroscience*.
- Chauvet, Claudia, Steven R Goldberg, Mohamed Jaber, et Marcello Solinas. 2012. « Effects of environmental enrichment on the incubation of cocaine craving ». *Neuropharmacology* (.).
- Chen, Andrew C H, K Steven LaForge, Ann Ho, Pauline F McHugh, Scott Kellogg, Kathy Bell, Rosemary P Schluger, Suzanne M Leal, et Mary Jeanne Kreek. 2002. « Potentially Functional Polymorphism in the Promoter Region of Prodynorphin Gene May Be Associated with Protection Against Cocaine Dependence or Abuse ». *American Journal of Medical Genetics*.
- Childress, A R, A T McLellan, et C P O'Brien. 1986. « Role of Conditioning Factors in the Development of Drug Dependence ». *The Psychiatric Clinics of North America*.
- Childress, Anna Rose, P. David Mozley, William McElgin, Josh Fitzgerald, Martin Reivich, et Charles P. O'Brien. 1999. « Limbic Activation During Cue-Induced Cocaine Craving ». *The American journal of psychiatry*.
- Chourbaji, S, C Zacher, C Sanchis-Segura, C Dormann, B Vollmayr, et P Gass. 2005. « Learned Helplessness: Validity and Reliability of Depressive-like States in Mice ». *Brain Research. Brain Research Protocols*.
- Ciraulo, Domenic A, Clifford Knapp, John Rotrosen, Ofra Sarid-Segal, Ann Marie Ciraulo, Joseph LoCastro, David J Greenblatt, et Deborah Leiderman. 2005. « Nefazodone Treatment of Cocaine Dependence with Comorbid Depressive Symptoms ». *Addiction*.
- Collins, R J, J R Weeks, M M Cooper, P I Good, et R R Russell. 1984. « Prediction of Abuse Liability of Drugs Using IV Self-administration by Rats ». *Psychopharmacology*.

- Comings, D E, N Gonzalez, S Wu, G Saucier, P Johnson, R Verde, et J P MacMurray. 1999. « Homozygosity at the Dopamine DRD3 Receptor Gene in Cocaine Dependence ». *Molecular Psychiatry*.
- Comings, D E, D Muhleman, C Ahn, R Gysin, et S D Flanagan. 1994. « The Dopamine D2 Receptor Gene: a Genetic Risk Factor in Substance Abuse ». *Drug and Alcohol Dependence*.
- Conner, James M., Julie C. Lauterborn, Qiao Yan, Christine M. Gall, et Silvio Varon. 1997. « Distribution of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Protein and mRNA in the Normal Adult Rat CNS: Evidence for Anterograde Axonal Transport ». *The Journal of Neuroscience*.
- Conner, Kenneth R, Martin Pinquart, et Amanda P Holbrook. 2008. « Meta-analysis of Depression and Substance Use and Impairment Among Cocaine Users ». *Drug and Alcohol Dependence*.
- Conway, Kevin P, Wilson Compton, Frederick S Stinson, et Bridget F Grant. 2006. « Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions ». *The Journal of clinical psychiatry*.
- Cooper, Donald C, William D Klipec, Melissa A Fowler, et Emin D Ozkan. 2006. « A Role for the Subiculum in the Brain Motivation/reward Circuitry ». *Behavioural Brain Research*.
- Coppen, A. 1967. « The Biochemistry of Affective Disorders ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*.
- Cornelius, J R, I M Salloum, M E Thase, R F Haskett, D C Daley, A Jones-Barlock, C Upsher, et J M Perel. 1998. « Fluoxetine Versus Placebo in Depressed Alcoholic Cocaine Abusers ». *Psychopharmacology Bulletin*.
- Cottencin, O. 2009. « Dépressions sévères et addictions ».
- Covington, H E, 3rd, et K A Miczek. 2001. « Repeated Social-defeat Stress, Cocaine or Morphine. Effects on Behavioral Sensitization and Intravenous Cocaine Self-administration “Binges” ». *Psychopharmacology*.
- Covington, Herbert E, 3rd, et Klaus A Miczek. 2005. « Intense cocaine self-administration after episodic social defeat stress, but not after aggressive behavior: dissociation from corticosterone activation ». *Psychopharmacology*.
- Criswell, H E, D H Overstreet, A H Rezvani, K B Johnson, P E Simson, D J Knapp, S S Moy, et G R Breese. 1994. « Effects of ethanol, MK-801, and chlordiazepoxide on locomotor activity in different rat lines: dissociation of locomotor stimulation from ethanol preference ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*.
- Croft, A P, S P Brooks, J Cole, et H J Little. 2005. « Social Defeat Increases Alcohol Preference of C57BL/10 Strain Mice; Effect Prevented by a CCKB Antagonist ». *Psychopharmacology*.
- Cruz, Fabio C, Isabel M Quadros, Koen Hogenelst, Cleopatra S Planeta, et Klaus A Miczek. 2011. « Social Defeat Stress in Rats: Escalation of Cocaine and “Speedball” Binge Self-administration, but Not Heroin ». *Psychopharmacology*.

- Cryan, John F, et Andrew Holmes. 2005. « The Ascent of Mouse: Advances in Modelling Human Depression and Anxiety ». *Nature Reviews. Drug Discovery*.
- Cryan, John F, Michelle E Page, et Irwin Lucki. 2005. « Differential Behavioral Effects of the Antidepressants Reboxetine, Fluoxetine, and Moclobemide in a Modified Forced Swim Test Following Chronic Treatment ». *Psychopharmacology*.
- Cunningham, Christopher L., Christina M. Gremel, et Peter A. Groblewski. 2006. « Drug-induced Conditioned Place Preference and Aversion in Mice ». *Nature Protocols*.
- Czéh, Boldizsár, et Paul J Lucassen. 2007. « What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? » *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*.
- Dahl, John P, Andrew E Weller, Kyle M Kampman, David W Oslin, Falk W Lohoff, Thomas N Ferraro, Charles P O'Brien, et Wade H Berrettini. 2005. « Confirmation of the Association Between a Polymorphism in the Promoter Region of the Prodynorphin Gene and Cocaine Dependence ». *American Journal of Medical Genetics*.
- Daoura, Loudin, Jan Haaker, et Ingrid Nylander. 2011. « Early Environmental Factors Differentially Affect Voluntary Ethanol Consumption in Adolescent and Adult Male Rats ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*.
- Davis, J R, et E Tunks. 1990. « Environments and Addiction: a Proposed Taxonomy ». *The International Journal of the Addictions*.
- Davis, Lori, Akihito Uezato, Jason M Newell, et Elizabeth Frazier. 2008. « Major depression and comorbid substance use disorders ». *Current Opinion in Psychiatry*.
- De la Garza, Richard, 2nd. 2005. « Wistar Kyoto rats exhibit reduced sucrose pellet reinforcement behavior and intravenous nicotine self-administration ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*.
- De Vries, T J, A N Schoffelmeer, R Binnekade, A H Mulder, et L J Vanderschuren. 1998. « Drug-induced Reinstatement of Heroin- and Cocaine-seeking Behaviour Following Long-term Extinction Is Associated with Expression of Behavioural Sensitization ». *The European Journal of Neuroscience*.
- De Wit, Harriet. 2009. « Impulsivity as a Determinant and Consequence of Drug Use: a Review of Underlying Processes ». *Addiction Biology*.
- Dennis, Torry S, Kevin D Beck, Samara A Morris Bobzean, Angela Liegey Dougall, et Linda I Perrotti. 2012. « Assessing learned associations between conditioned cocaine reward and environmental stimuli in the Wistar Kyoto rat ». *Pharmacology, biochemistry, and behavior*.
- Deroche-Gamonet, Véronique, David Belin, et Pier Vincenzo Piazza. 2004. « Evidence for Addiction-like Behavior in the Rat ». *Science*.
- Domínguez-López, Sergio, Rebecca Howell, et Gabriella Gobbi. 2012. « Characterization of Serotonin Neurotransmission in Knockout Mice: Implications for Major Depression ». *Reviews in the Neurosciences*.
- Dragunow, M, et R Faull. 1989. « The Use of C-fos as a Metabolic Marker in Neuronal Pathway Tracing ». *Journal of Neuroscience Methods*.

- Drevets, W C. 2001. « Neuroimaging and Neuropathological Studies of Depression: Implications for the Cognitive-emotional Features of Mood Disorders ». *Current Opinion in Neurobiology* 9.
- Drevets, W C, J L Price, J R Simpson Jr, R D Todd, T Reich, M Vannier, et M E Raichle. 1997. « Subgenual Prefrontal Cortex Abnormalities in Mood Disorders ». *Nature*.
- Drevets, W C, T O Videen, J L Price, S H Preskorn, S T Carmichael, et M E Raichle. 1992. « A Functional Anatomical Study of Unipolar Depression ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*.
- Eisener-Dorman, Amy F, Laura Grabowski-Boase, et Lisa M Tarantino. 2011. « Cocaine locomotor activation, sensitization and place preference in six inbred strains of mice ». *Behavioral and Brain Functions*.
- El Rawas, Rana, Nathalie Thiriet, Virginie Lardeux, Mohamed Jaber, et Marcello Solinas. 2009. « Environmental enrichment decreases the rewarding but not the activating effects of heroin ». *Psychopharmacology*.
- El Yacoubi, Malika, Saoussen Bouali, Daniela Popa, Laurent Naudon, Isabelle Leroux-Nicollet, Michel Hamon, Jean Costentin, Joëlle Adrien, et Jean-Marie Vaugeois. 2003. « Behavioral, Neurochemical, and Electrophysiological Characterization of a Genetic Mouse Model of Depression ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- El Yacoubi, Malika, Martine Dubois, Cecilia Gabriel, Elisabeth Mocaër, et Jean-Marie Vaugeois. 2011. « Chronic Agomelatine and Fluoxetine Induce Antidepressant-like Effects in H/Rouen Mice, a Genetic Mouse Model of Depression ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*.
- Epstein, Jane, Hong Pan, James H Kocsis, Yihong Yang, Tracy Butler, Jesse Chusid, Hilary Hochberg, et al. 2006. « Lack of Ventral Striatal Response to Positive Stimuli in Depressed Versus Normal Subjects ». *The American Journal of Psychiatry*.
- Ersche, Karen D, Anna Barnes, P Simon Jones, Sharon Morein-Zamir, Trevor W Robbins, et Edward T Bullmore. 2011. « Abnormal Structure of Frontostriatal Brain Systems Is Associated with Aspects of Impulsivity and Compulsivity in Cocaine Dependence ». *Brain: a Journal of Neurology*.
- Ersche, Karen D, Guy B Williams, Trevor W Robbins, et Edward T Bullmore. 2013. « Meta-analysis of Structural Brain Abnormalities Associated with Stimulant Drug Dependence and Neuroimaging of Addiction Vulnerability and Resilience ». *Current Opinion in Neurobiology*.
- Ersche, Karen D., Abigail J. Turton, Shachi Pradhan, Edward T. Bullmore, et Trevor W. Robbins. 2010. « Drug Addiction Endophenotypes: Impulsive Versus Sensation-Seeking Personality Traits ». *Biological Psychiatry*.
- Fagergren, P, D H Overstreet, M Goiny, et Y L Hurd. 2005. « Blunted response to cocaine in the Flinders hypercholinergic animal model of depression ». *Neuroscience*.
- Feinstein, A.R. 1970. « The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease », *Journal of chronic diseases* édition, sect. 23.

- Ferguson, S M, J D Brodtkin, G K Lloyd, et F Menzaghi. 2000. « Antidepressant-like effects of the subtype-selective nicotinic acetylcholine receptor agonist, SIB-1508Y, in the learned helplessness rat model of depression ». *Psychopharmacology*.
- Festa, Eugene D, et Vanya Quinones-Jenab. 2004. « Gonadal Hormones Provide the Biological Basis for Sex Differences in Behavioral Responses to Cocaine ». *Hormones and Behavior*.
- First, Michael B. 2011. « DSM-5 Proposals for Mood Disorders: a Cost-benefit Analysis ». *Current Opinion in Psychiatry*.
- Fone, Kevin C F, et M Veronica Porkess. 2008. « Behavioural and Neurochemical Effects of Post-weaning Social Isolation in Rodents-relevance to Developmental Neuropsychiatric Disorders ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Fu, Cynthia H Y, Steven C R Williams, Anthony J Cleare, Michael J Brammer, Nicholas D Walsh, Jieun Kim, Chris M Andrew, et al. 2004. « Attenuation of the Neural Response to Sad Faces in Major Depression by Antidepressant Treatment: a Prospective, Event-related Functional Magnetic Resonance Imaging Study ». *Archives of General Psychiatry*.
- Fuchs, Rita A, Suzanne M Weber, Heather J Rice, et Janet L Neisewander. 2002. « Effects of Excitotoxic Lesions of the Basolateral Amygdala on Cocaine-seeking Behavior and Cocaine Conditioned Place Preference in Rats ». *Brain Research*.
- Funk, D, S Harding, W Juzytsch, et A D Lê. 2005. « Effects of Unconditioned and Conditioned Social Defeat on Alcohol Self-administration and Reinstatement of Alcohol Seeking in Rats ». *Psychopharmacology*.
- Garcia-Keller, C, S A Martinez, M A Esparza, F Bollati, P W Kalivas, et L M Cancela. 2013. « Cross-sensitization Between Cocaine and Acute Restraint Stress Is Associated with Sensitized Dopamine but Not Glutamate Release in the Nucleus Accumbens ». *The European Journal of Neuroscience*.
- Gigliucci, Valentina, Grainne O'Dowd, Sheena Casey, Danielle Egan, Sinead Gibney, et Andrew Harkin. 2013. « Ketamine Elicits Sustained Antidepressant-like Activity via a Serotonin-dependent Mechanism ». *Psychopharmacology*.
- Gipson, Cassandra D, Joshua S Beckmann, Shady El-Maraghi, Julie A Marusich, et Michael T Bardo. 2011. « Effect of Environmental Enrichment on Escalation of Cocaine Self-administration in Rats ». *Psychopharmacology*.
- Goldstein, Rita Z, et Nora D Volkow. 2011. « Dysfunction of the Prefrontal Cortex in Addiction: Neuroimaging Findings and Clinical Implications ». *Nature Reviews. Neuroscience*.
- Gong, W, D Neill, et J B Justice Jr. 1997. « 6-Hydroxydopamine Lesion of Ventral Pallidum Blocks Acquisition of Place Preference Conditioning to Cocaine ». *Brain Research*.
- Goodwin, F L, N Bergeron, et Z Amit. 2000. « Differences in the consumption of ethanol and flavored solutions in three strains of rats ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*.
- Gorman, J M. 1996. « Comorbid Depression and Anxiety Spectrum Disorders ». *Depression and Anxiety*.

- Graham, Danielle L, Scott Edwards, Ryan K Bachtell, Ralph J DiLeone, Maribel Rios, et David W Self. 2007. « Dynamic BDNF Activity in Nucleus Accumbens with Cocaine Use Increases Self-administration and Relapse ». *Nature Neuroscience*.
- Grant, B F. 1995. « Comorbidity Between DSM-IV Drug Use Disorders and Major Depression: Results of a National Survey of Adults ». *Journal of Substance Abuse*.
- Grant, S, E D London, D B Newlin, V L Villemagne, X Liu, C Contoreggi, R L Phillips, A S Kimes, et A Margolin. 1996. « Activation of Memory Circuits During Cue-elicited Cocaine Craving ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Greenfield, S F, R D Weiss, L R Muenz, L M Vagge, J F Kelly, L R Bello, et J Michael. 1998. « The Effect of Depression on Return to Drinking: a Prospective Study ». *Archives of General Psychiatry*.
- Grimm, Jeffrey W., Lin Lu, Teruo Hayashi, Bruce T. Hope, Tsung-Ping Su, et Yavin Shaham. 2003. « Time-Dependent Increases in Brain-Derived Neurotrophic Factor Protein Levels Within the Mesolimbic Dopamine System after Withdrawal from Cocaine: Implications for Incubation of Cocaine Craving ». *The Journal of Neuroscience* 23.
- Guindalini, Camila, Mark Howard, Kate Haddley, Ronaldo Laranjeira, David Collier, Nik Ammar, Ian Craig, et al. 2006. « A Dopamine Transporter Gene Functional Variant Associated with Cocaine Abuse in a Brazilian Sample ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Haile, C N, T GrandPre, et T A Kosten. 2001. « Chronic unpredictable stress, but not chronic predictable stress, enhances the sensitivity to the behavioral effects of cocaine in rats ». *Psychopharmacology*.
- Hall, F Scott, Jana Drgonova, Siddharth Jain, et George R Uhl. 2013. « Implications of Genome Wide Association Studies for Addiction: Are Our a Priori Assumptions All Wrong? » *Pharmacology & Therapeutics*.
- Haller, J, G B Makara, et M R Kruk. 1998. « Catecholaminergic Involvement in the Control of Aggression: Hormones, the Peripheral Sympathetic, and Central Noradrenergic Systems ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Hamani, Clement, et José N Nóbrega. 2010. « Deep Brain Stimulation in Clinical Trials and Animal Models of Depression ». *The European Journal of Neuroscience*.
- Haney, Margaret, Stefania Maccari, Michel Le Moal, Hervé Simon, et Pier Vincenzo Piazza. 1995. « Social stress increases the acquisition of cocaine self-administration in male and female rats ». *Brain Research*.
- Harrison, Paul J. 2002. « The Neuropathology of Primary Mood Disorder ». *Brain: a Journal of Neurology*.
- Hart, Amy B, Harriet de Wit, et Abraham A Palmer. 2012. « Genetic Factors Modulating the Response to Stimulant Drugs in Humans ». *Current Topics in Behavioral Neurosciences*.
- Hasin, Deborah, Xinhua Liu, Edward Nunes, Steven McCloud, Sharon Samet, et Jean Endicott. 2002. « Effects of Major Depression on Remission and Relapse of Substance Dependence ». *Archives of General Psychiatry*.

- Hasler, Gregor, Stephen Fromm, Paul J Carlson, David A Luckenbaugh, Tracy Waldeck, Marilla Geraci, Jonathan P Roiser, et al. 2008. « Neural Response to Catecholamine Depletion in Unmedicated Subjects with Major Depressive Disorder in Remission and Healthy Subjects ». *Archives of General Psychiatry*.
- Heim, Christine, et Elisabeth B Binder. 2012. « Current Research Trends in Early Life Stress and Depression: Review of Human Studies on Sensitive Periods, Gene-environment Interactions, and Epigenetics ». *Experimental Neurology*.
- Heller, Aaron S, Tom Johnstone, Sharee N Light, Michael J Peterson, Gregory G Kolden, Ned H Kalin, et Richard J Davidson. 2013. « Relationships Between Changes in Sustained Fronto-striatal Connectivity and Positive Affect in Major Depression Resulting from Antidepressant Treatment ». *The American Journal of Psychiatry*.
- Helmus, T C, K K Downey, L M Wang, G L Rhodes, et C R Schuster. 2001. « The Relationship Between Self-reported Cocaine Withdrawal Symptoms and History of Depression ». *Addictive Behaviors*.
- Herrera, D G, et H A Robertson. 1996. « Activation of C-fos in the Brain ». *Progress in Neurobiology*.
- Hikida, Takatoshi, Kensuke Kimura, Norio Wada, Kazuo Funabiki, et Shigetada Nakanishi. 2010. « Distinct Roles of Synaptic Transmission in Direct and Indirect Striatal Pathways to Reward and Aversive Behavior ». *Neuron*.
- Hirschfeld, R M. 2000. « History and Evolution of the Monoamine Hypothesis of Depression ». *The Journal of Clinical Psychiatry*
- Holly, Elizabeth N, Akiko Shimamoto, Joseph F Debold, et Klaus A Miczek. 2012. « Sex differences in behavioral and neural cross-sensitization and escalated cocaine taking as a result of episodic social defeat stress in rats ». *Psychopharmacology*.
- Holmes, Philip V, Cher V Masini, Stefany D Primeaux, Joshua L Garrett, Andrew Zellner, Kimberly S Stogner, Alicia A Duncan, et Jonathon D Crystal. 2002. « Intravenous self-administration of amphetamine is increased in a rat model of depression ». *Synapse*.
- Holthoff, V A, B Beuthien-Baumann, G Zündorf, A Triemer, S Lüdecke, P Winiecki, R Koch, F Füchtner, et K Herholz. 2004. « Changes in Brain Metabolism Associated with Remission in Unipolar Major Depression ». *Acta Psychiatrica Scandinavica*.
- Horger, B A, C A Iyasere, M T Berhow, C J Messer, E J Nestler, et J R Taylor. 1999. « Enhancement of locomotor activity and conditioned reward to cocaine by brain-derived neurotrophic factor ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*.
- Howes, S R, J W Dalley, C H Morrison, T W Robbins, et B J Everitt. 2000. « Leftward Shift in the Acquisition of Cocaine Self-administration in Isolation-reared Rats: Relationship to Extracellular Levels of Dopamine, Serotonin and Glutamate in the Nucleus Accumbens and Amygdala-striatal FOS Expression ». *Psychopharmacology*.
- Huot, R L, K V Thirivikraman, M J Meaney, et P M Plotsky. 2001. « Development of Adult Ethanol Preference and Anxiety as a Consequence of Neonatal Maternal Separation in Long Evans Rats and Reversal with Antidepressant Treatment ». *Psychopharmacology*.



- Hyman, S E, et R C Malenka. 2001. « Addiction and the Brain: The Neurobiology of Compulsion and Its Persistence ». *Nature Reviews. Neuroscience*.
- Isaac, W L, A J Nonneman, J Neisewander, T Landers, et M T Bardo. 1989. « Prefrontal Cortex Lesions Differentially Disrupt Cocaine-reinforced Conditioned Place Preference but Not Conditioned Taste Aversion ». *Behavioral Neuroscience*.
- Ito, Rutsuko, Trevor W Robbins, et Barry J Everitt. 2004. « Differential Control over Cocaine-seeking Behavior by Nucleus Accumbens Core and Shell ». *Nature Neuroscience*.
- Jiang, Xueying, Jian Zhou, Deborah C Mash, Ann M Marini, et Robert H Lipsky. 2009. « Human BDNF Isoforms Are Differentially Expressed in Cocaine Addicts and Are Sorted to the Regulated Secretory Pathway Independent of the Met66 Substitution ». *Neuromolecular Medicine*.
- Jiménez, Fiacro, Francisco Velasco, Rafael Salin-Pascual, José A Hernández, Marcos Velasco, José L Criales, et Humberto Nicolini. 2005. « A Patient with a Resistant Major Depression Disorder Treated with Deep Brain Stimulation in the Inferior Thalamic Peduncle ». *Neurosurgery*.
- Johnson, Bankole A, John D Roache, Nassima Ait-Daoud, Erik W Gunderson, Heather M Haughey, Xin-Qun Wang, et Lei Liu. 2013. « Topiramate's Effects on Cocaine-induced Subjective Mood, Craving and Preference for Money over Drug Taking ». *Addiction Biology*.
- Johnson, Zachary V, Andrew A Revis, Mallory A Burdick, et Justin S Rhodes. 2010. « A similar pattern of neuronal Fos activation in 10 brain regions following exposure to reward- or aversion-associated contextual cues in mice ». *Physiology & behavior*.
- Kalivas, Peter W, et Charles O'Brien. 2008. « Drug Addiction as a Pathology of Staged Neuroplasticity ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.
- Karila, L, A Petit, W Lowenstein, et M Reynaud. 2012. « Diagnosis and Consequences of Cocaine Addiction ». *Current Medicinal Chemistry*.
- Karila, Laurent, et Michel Reynaud. 2009. « [Therapeutic approaches to cocaine addiction] ». *La Revue du praticien*.
- Karila, Laurent, Rim Zarmdini, Aymeric Petit, Geneviève Lafaye, William Lowenstein, et Michel Reynaud. 2013. « [Cocaine addiction: Current data for the clinician.] ». *Presse medicale*.
- Kathleen R., Rajni L. Mehta, Beth E. Molnar, Ellen E. Walters, Joel D. Swendsen, Sergio Aguilar-Gaziola, Rob Bijl, et al. 1998. « Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: Results of the international consortium in psychiatric epidemiology ». *Addictive Behaviors*.
- Katz, R J, K A Roth, et B J Carroll. 1981. « Acute and Chronic Stress Effects on Open Field Activity in the Rat: Implications for a Model of Depression ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Keedwell, Paul A, Chris Andrew, Steven C R Williams, Mick J Brammer, et Mary L Phillips. 2005. « A Double Dissociation of Ventromedial Prefrontal Cortical Responses to Sad and Happy Stimuli in Depressed and Healthy Individuals ». *Biological Psychiatry*.

- Keller, M B. 1997. « Advances in the Management of Chronic Depressive and Anxiety Disorders. Introduction ». *The Journal of Clinical Psychiatry*.
- Kelly, J P, A S Wrynn, et B E Leonard. 1997. « The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update ». *Pharmacology & therapeutics*.
- Kendler, K S, et L Karkowski-Shuman. 1997. « Stressful Life Events and Genetic Liability to Major Depression: Genetic Control of Exposure to the Environment? » *Psychological Medicine*.
- Kendler, K S, et C A Prescott. 1999. « A Population-based Twin Study of Lifetime Major Depression in Men and Women ». *Archives of General Psychiatry*.
- Kessler, R C, C G Davis, et K S Kendler. 1997. « Childhood Adversity and Adult Psychiatric Disorder in the US National Comorbidity Survey ». *Psychological Medicine*.
- Kessler, R C, S Zhao, D G Blazer, et M Swartz. 1997. « Prevalence, Correlates, and Course of Minor Depression and Major Depression in the National Comorbidity Survey ». *Journal of Affective Disorders*.
- Khantzian, E J. 1985. « The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence ». *The American Journal of Psychiatry*.
- Kikusui, Takefumi, Sara Faccidomo, et Klaus A. Miczek. 2004. « Repeated maternal separation: differences in cocaine-induced behavioral sensitization in adult male and female mice ». *Psychopharmacology*.
- Kilts, C D, J B Schweitzer, C K Quinn, R E Gross, T L Faber, F Muhammad, T D Ely, J M Hoffman, et K P Drexler. 2001. « Neural Activity Related to Drug Craving in Cocaine Addiction ». *Archives of General Psychiatry*.
- Koek, Wouter. 2011. « Drug-induced State-dependent Learning: Review of an Operant Procedure in Rats ». *Behavioural Pharmacology*.
- Koob, G F, L Stinus, et M Le Moal. 1981. « Hyperactivity and Hypoactivity Produced by Lesions to the Mesolimbic Dopamine System ». *Behavioural Brain Research*.
- Koob, George F, Serge H Ahmed, Benjamin Boutrel, Scott A Chen, Paul J Kenny, Athina Markou, Laura E O'Dell, Loren H Parsons, et Pietro Paolo Sanna. 2004. « Neurobiological Mechanisms in the Transition from Drug Use to Drug Dependence ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Koob, George F, et Nora D Volkow. 2010. « Neurocircuitry of Addiction ». *Neuropsychopharmacology*.
- Kosten, T A, M J Miserendino, et P Kehoe. 2000. « Enhanced acquisition of cocaine self-administration in adult rats with neonatal isolation stress experience ». *Brain research*.
- Kosten, T R, et H D Kleber. 1988. « Differential Diagnosis of Psychiatric Comorbidity in Substance Abusers ». *Journal of Substance Abuse Treatment*.
- Kovács, K J. 2008. « Measurement of Immediate-early Gene Activation- C-fos and Beyond ». *Journal of Neuroendocrinology*.
- Koya, Eisuke, Sabine Spijker, Judith R Homberg, Pieter Voorn, Anton N M Schoffelmeer, Taco J De Vries, et August B Smit. 2005. « Molecular Reactivity of Mesocorticolimbic Brain Areas of High and Low Grooming Rats after Elevated Plus Maze Exposure ». *Brain Research. Molecular Brain Research*.

- Kreek, Mary Jeanne, David A Nielsen, Eduardo R Butelman, et K Steven LaForge. 2005. « Genetic Influences on Impulsivity, Risk Taking, Stress Responsivity and Vulnerability to Drug Abuse and Addiction ». *Nature Neuroscience*.
- Krishnan, Vaishnav, Ming-Hu Han, Danielle L Graham, Olivier Berton, William Renthal, Scott J Russo, Quincey Laplant, et al. 2007. « Molecular Adaptations Underlying Susceptibility and Resistance to Social Defeat in Brain Reward Regions ». *Cell*.
- Krishnan, Vaishnav, et Eric J. Nestler. 2008. « The molecular neurobiology of depression ». *Nature*.
- Krömer, Simone A, Melanie S Kessler, Dale Milfay, Isabel N Birg, Mirjam Bunck, Ludwig Czibere, Markus Panhuysen, et al. 2005. « Identification of glyoxalase-I as a Protein Marker in a Mouse Model of Extremes in Trait Anxiety ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*.
- Kulkarni, S K, et Ashish Dhir. 2007. « Effect of Various Classes of Antidepressants in Behavioral Paradigms of Despair ». *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*.
- Lachman, H M, D F Papolos, E D Weiner, R Ramazankhana, C Hartnick, E Edwards, et F A Henn. 1992. « Hippocampal Neuropeptide Y mRNA Is Reduced in a Strain of Learned Helpless Resistant Rats ». *Brain Research. Molecular Brain Research*.
- Lambás-Señas, Laura, Ouissame Mnie-Filali, Véronique Certin, Céline Faure, Laetitia Lemoine, Luc Zimmer, et Nasser Haddjeri. 2009. « Functional Correlates for 5-HT(1A) Receptors in Maternally Deprived Rats Displaying Anxiety and Depression-like Behaviors ». *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*.
- LaRowe, Steven D, Hugh Myrick, Sarra Hedden, Pascale Mardikian, Michael Saladin, Aimee McRae, Kathleen Brady, Peter W Kalivas, et Robert Malcolm. 2007. « Is Cocaine Desire Reduced by N-acetylcysteine? ». *The American Journal of Psychiatry*.
- Laviolette, Steven R, et Derek van der Kooy. 2004. « The Neurobiology of Nicotine Addiction: Bridging the Gap from Molecules to Behaviour ». *Nature Reviews. Neuroscience*.
- Le Merrer, Julie, Ainhoa Plaza-Zabala, Carolina Del Boca, Audrey Matifas, Rafael Maldonado, et Brigitte L Kieffer. 2011. « Deletion of the  $\delta$  opioid receptor gene impairs place conditioning but preserves morphine reinforcement ». *Biological psychiatry*.
- Lesch, K P, U Balling, J Gross, K Strauss, B L Wolozin, D L Murphy, et P Riederer. 1994. « Organization of the Human Serotonin Transporter Gene ». *Journal of Neural Transmission. General Section*.
- Levine, J, D P Cole, K N Chengappa, et S Gershon. 2001. « Anxiety Disorders and Major Depression, Together or Apart ». *Depression and Anxiety*.
- Li, Xuan, M. R. DeJoseph, Janice H. Urban, Amine Bahi, Jean-Luc Dreyer, Gloria E. Meredith, Kerstin A. Ford, Carrie R. Ferrario, Jessica A. Loweth, et Marina E. Wolf. 2013. « Different Roles of BDNF in Nucleus Accumbens Core Versus Shell During the Incubation of Cue-Induced Cocaine Craving and Its Long-Term Maintenance ». *The Journal of Neuroscience*.

- Li, YiLin, Terry E. Robinson, et Seema Bhatnagar. 2003. « Effects of maternal separation on behavioural sensitization produced by repeated cocaine administration in adulthood ». *Brain Research*.
- Lin, Sharon J., S. Alisha Epps, Charles H. West, Katherine A. Boss-Williams, Jay M. Weiss, et David Weinshenker. 2012. « Operant psychostimulant self-administration in a rat model of depression ». *Pharmacology Biochemistry and Behavior*.
- Liu, X, J A Matochik, J L Cadet, et E D London. 1998. « Smaller Volume of Prefrontal Lobe in Polysubstance Abusers: a Magnetic Resonance Imaging Study ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.
- Liu, Yu, Bernard Le Foll, Yanli Liu, Xi Wang, et Lin Lu. 2008. « Conditioned place preference induced by licit drugs: establishment, extinction, and reinstatement ». *TheScientificWorldJournal*.
- Lobo, Mary Kay, Herbert E. Covington, Dipesh Chaudhury, Allyson K. Friedman, HaoSheng Sun, Diane Damez-Werno, David M. Dietz, et al. 2010. « Cell Type–Specific Loss of BDNF Signaling Mimics Optogenetic Control of Cocaine Reward ». *Science*.
- López-León, S, A C J W Janssens, A M González-Zuloeta Ladd, J Del-Favero, S J Claes, B A Oostra, et C M van Duijn. 2008. « Meta-analyses of Genetic Studies on Major Depressive Disorder ». *Molecular Psychiatry*.
- Lozano, Andres M, Helen S Mayberg, Peter Giacobbe, Clement Hamani, R Cameron Craddock, et Sydney H Kennedy. 2008. « Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation for Treatment-resistant Depression ». *Biological Psychiatry*.
- Lyons, David M, Karen J Parker, et Alan F Schatzberg. 2010. « Animal Models of Early Life Stress: Implications for Understanding Resilience ». *Developmental Psychobiology*.
- Ma, Xian-Cang, Yong-Hui Dang, Min Jia, Rui Ma, Fen Wang, Jin Wu, Cheng-Ge Gao, et Kenji Hashimoto. 2013. « Long-lasting Antidepressant Action of Ketamine, but Not Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitor SB216763, in the Chronic Mild Stress Model of Mice ». *PloS One*.
- Mackey, Scott, et Martin Paulus. 2013. « Are There Volumetric Brain Differences Associated with the Use of Cocaine and Amphetamine-type Stimulants? » *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, Stephan Ripke, Naomi R Wray, Cathryn M Lewis, Steven P Hamilton, Myrna M Weissman, Jerome Breen, et al. 2013. « A Mega-analysis of Genome-wide Association Studies for Major Depressive Disorder ». *Molecular Psychiatry*.
- Maremmani, I. 2005. « Double diagnostic chez les héroïnomanes. Aspects cliniques et thérapeutiques ».
- Markou, A, T R Kosten, et G F Koob. 1998. « Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.
- Martin, P, P Soubrie, et P Simon. 1987. « The Effect of Monoamine Oxidase Inhibitors Compared with Classical Tricyclic Antidepressants on Learned Helplessness Paradigm ». *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*.

- Martinez, M, A Calvo-Torrent, et J Herbert. 2002. « Mapping Brain Response to Social Stress in Rodents with C-fos Expression: a Review ». *Stress*.
- Mathews, Andrew, et Colin MacLeod. 2005. « Cognitive Vulnerability to Emotional Disorders ». *Annual Review of Clinical Psychology*.
- Matthews, K., Trevor W. Robbins, Barry J. Everitt, et S. B. Caine. 1999. « Repeated neonatal maternal separation alters intravenous cocaine self-administration in adult rats ». *Psychopharmacology*.
- Mayberg, H S, S K Brannan, J L Tekell, J A Silva, R K Mahurin, S McGinnis, et P A Jerabek. 2000. « Regional Metabolic Effects of Fluoxetine in Major Depression: Serial Changes and Relationship to Clinical Response ». *Biological Psychiatry*.
- Mayberg, Helen S. 2009. « Targeted Electrode-based Modulation of Neural Circuits for Depression ». *The Journal of Clinical Investigation*.
- Mayberg, Helen S, Andres M Lozano, Valerie Voon, Heather E McNeely, David Seminowicz, Clement Hamani, Jason M Schwalb, et Sidney H Kennedy. 2005. « Deep Brain Stimulation for Treatment-resistant Depression ». *Neuron*.
- Maze, Ian, Herbert E Covington 3rd, David M Dietz, Quincey LaPlant, William Renthal, Scott J Russo, Max Mechanic, et al. 2010. « Essential Role of the Histone Methyltransferase G9a in Cocaine-induced Plasticity ». *Science*.
- Maze, Ian, et Eric J. Nestler. 2011. « The Epigenetic Landscape of Addiction ». *Annals of the New York Academy of Sciences*.
- McAuley, J D, A L Stewart, E S Webber, H C Cromwell, R J Servatius, et K C H Pang. 2009. « Wistar-Kyoto Rats as an Animal Model of Anxiety Vulnerability: Support for a Hypervigilance Hypothesis ». *Behavioural Brain Research*.
- McCarthy, Deirdre M, Amber N Brown, et Pradeep G Bhide. 2012. « Regulation of BDNF expression by cocaine ». *The Yale journal of biology and medicine*.
- McDowell, D M, F R Levin, A M Seracini, et E V Nunes. 2000. « Venlafaxine Treatment of Cocaine Abusers with Depressive Disorders ». *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*.
- McDowell, David, Edward V Nunes, Angela M Seracini, Jami Rothenberg, Suzanne K Vosburg, Guoguang J Ma, et Eva Petkova. 2005. « Desipramine Treatment of Cocaine-dependent Patients with Depression: a Placebo-controlled Trial ». *Drug and Alcohol Dependence*.
- Meaney, Michael J, Wayne Brake, et Alain Gratton. 2002. « Environmental regulation of the development of mesolimbic dopamine systems: a neurobiological mechanism for vulnerability to drug abuse? ». *Psychoneuroendocrinology*.
- Meisch, R A. 2001. « Oral Drug Self-administration: An Overview of Laboratory Animal Studies ». *Alcohol*.
- Meyer, A C, S Rahman, R J Charnigo, L P Dwoskin, J C Crabbe, et M T Bardo. 2010. « Genetics of novelty seeking, amphetamine self-administration and reinstatement using inbred rats ». *Genes, Brain, and Behavior*.
- Meyers, Ryan A, Arturo R Zavala, et Janet L Neisewander. 2003. « Dorsal, but Not Ventral, Hippocampal Lesions Disrupt Cocaine Place Conditioning ». *Neuroreport*.

- Meyers, Ryan A, Arturo R Zavala, Colenso M Speer, et Janet L Neisewander. 2006. « Dorsal Hippocampus Inhibition Disrupts Acquisition and Expression, but Not Consolidation, of Cocaine Conditioned Place Preference ». *Behavioral Neuroscience*.
- Miczek, K A, et N H Mutschler. 1996. « Activational effects of social stress on IV cocaine self-administration in rats ». *Psychopharmacology*.
- Miczek, Klaus A, Ella M Nikulina, Akiko Shimamoto, et Herbert E Covington 3rd. 2011. « Escalated or Suppressed Cocaine Reward, Tegmental BDNF, and Accumbal Dopamine Caused by Episodic Versus Continuous Social Stress in Rats ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*.
- Miczek, Klaus A, Ella M Nikulina, Aki Takahashi, Herbert E Covington 3rd, Jasmine J Yap, Christopher O Boyson, Akiko Shimamoto, et Rosa M M de Almeida. 2011. « Gene Expression in Aminergic and Peptidergic Cells During Aggression and Defeat: Relevance to Violence, Depression and Drug Abuse ». *Behavior Genetics*.
- Miczek, Klaus A, Jasmine J Yap, et Herbert E Covington 3rd. 2008. « Social Stress, Therapeutics and Drug Abuse: Preclinical Models of Escalated and Depressed Intake ». *Pharmacology & Therapeutics*.
- Miller, Courtney A, et John F Marshall. 2004. « Altered Prelimbic Cortex Output During Cue-elicited Drug Seeking ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*.
- . 2005. « Altered Fos Expression in Neural Pathways Underlying Cue-elicited Drug Seeking in the Rat ». *The European Journal of Neuroscience*.
- Millstein, Rachel A, et Andrew Holmes. 2007. « Effects of Repeated Maternal Separation on Anxiety- and Depression-related Phenotypes in Different Mouse Strains ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Minkoff, K. 1991. « Program Components of a Comprehensive Integrated Care System for Serious Mentally Ill Patients with Substance Disorders ». *New Directions for Mental Health Services*.
- Mitjans, Marina, et Bárbara Arias. 2012. « The Genetics of Depression: What Information Can New Methodologic Approaches Provide? ». *Actas Españolas de Psiquiatría*.
- Moffett, M C, A Vicentic, Marie Kozel, Paul Plotsky, D D Francis, et M J Kuhar. 2007. « Maternal Separation Alters Drug Intake Patterns in Adulthood in Rats ». *Biochemical Pharmacology*.
- Mueller, D, et J Stewart. 2000. « Cocaine-induced Conditioned Place Preference: Reinstatement by Priming Injections of Cocaine after Extinction ». *Behavioural Brain Research*.
- Murphy, Dennis L, et Klaus-Peter Lesch. 2008. « Targeting the Murine Serotonin Transporter: Insights into Human Neurobiology ». *Nature Reviews. Neuroscience*.
- Nader, Joëlle, Claudia Chauvet, Chauvet Claudia, Rana El Rawas, Laure Favot, Mohamed Jaber, Nathalie Thiriet, et Marcello Solinas. 2012. « Loss of Environmental Enrichment Increases Vulnerability to Cocaine Addiction ». *Neuropsychopharmacology*2.
- Naudon, Laurent, Malika El Yacoubi, Jean-Marie Vaugeois, Isabelle Leroux-Nicollet, et Jean Costentin. 2002. « A Chronic Treatment with Fluoxetine Decreases 5-HT(1A)

- Receptors Labeling in Mice Selected as a Genetic Model of Helplessness ». *Brain Research*.
- Neisewander, J L, R A Fuchs, L E O'Dell, et T V Khroyan. 1998. « Effects of SCH-23390 on Dopamine D1 Receptor Occupancy and Locomotion Produced by Intraaccumbens Cocaine Infusion ». *Synapse*.
- Neisewander, J L, N A Peartree, et N S Pentkowski. 2012. « Emotional valence and context of social influences on drug abuse-related behavior in animal models of social stress and prosocial interaction ». *Psychopharmacology*.
- Nemeroff, C B, et D L Evans. 1984. « Correlation Between the Dexamethasone Suppression Test in Depressed Patients and Clinical Response ». *The American Journal of Psychiatry*.
- Nesterova, I V, E V Gurevich, V I Nesterov, N A Otmakhova, et N V Bobkova. 1997. « Bulbectomy-induced Loss of Raphe Neurons Is Counteracted by Antidepressant Treatment ». *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*.
- Nestler, E J. 2001. « Molecular Basis of Long-term Plasticity Underlying Addiction ». *Nature Reviews. Neuroscience*.
- Nestler, Eric J. 2013. « Epigenetic Mechanisms of Drug Addiction ». *Neuropharmacology*.
- Nestler, Eric J, et Steven E Hyman. 2010. « Animal models of neuropsychiatric disorders ». *Nature neuroscience*.
- Nguyen, Khanh, Andy Tseng, Paul Marquez, Abdul Hamid, et Kabirullah Lutfy. 2012. « The Role of Endogenous Dynorphin in Ethanol-induced State-dependent CPP ». *Behavioural Brain Research*.
- Nielsen, David A, Amol Utrankar, Jennifer A Reyes, Daniel D Simons, et Thomas R Kosten. 2012. « Epigenetics of Drug Abuse: Predisposition or Response ». *Pharmacogenomics* 1.
- Nikulina, E M, H E Covington 3rd, L Ganschow, R P Hammer Jr, et K A Miczek. 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*.
- Nikulina, E M, M J Lacagnina, S Fanous, J Wang, et R P Hammer Jr. 2012. « Intermittent social defeat stress enhances mesocorticolimbic  $\Delta$ FosB/BDNF co-expression and persistently activates corticostriatal neurons: implication for vulnerability to psychostimulants ». *Neuroscience*.
- Noble, E P, K Blum, M E Khalsa, T Ritchie, A Montgomery, R C Wood, R J Fitch, T Ozkaragoz, P J Sheridan, et M D Anglin. 1993. « Allelic Association of the D2 Dopamine Receptor Gene with Cocaine Dependence ». *Drug and Alcohol Dependence*.
- Northoff, Georg. 2013. « Gene, brains, and environment—genetic neuroimaging of depression ». *Current Opinion in Neurobiology*.
- O'Brien, Charles P. 2005. « Anticraving Medications for Relapse Prevention: a Possible New Class of Psychoactive Medications ». *The American Journal of Psychiatry*.
- O'Connor, Richard M, Matteo M Pusccheddu, Olivia F O'Leary, Helene M Savignac, Javier A Bravo, Malika El Yacoubi, Jean-Marie Vaugeois, Timothy G Dinan, et John F Cryan.

2013. « Hippocampal Group III mGlu Receptor mRNA Levels Are Not Altered in Specific Mouse Models of Stress, Depression and Antidepressant Action ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*.
- OKAMOTO, K, et K AOKI. 1963. « Development of a Strain of Spontaneously Hypertensive Rats ». *Japanese Circulation Journal*.
- Ongur, Dost, Wayne C. Drevets, et Joseph L. Price. 1998. « Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Ouachikh, Omar, Wisam Dieb, Franck Durif, et Aziz Hafidi. 2013. « Differential Behavioral Reinforcement Effects of Dopamine Receptor Agonists in the Rat with Bilateral Lesion of the Posterior Ventral Tegmental Area ». *Behavioural Brain Research*.
- Overstreet, D H, et A H Rezvani. 1996. « Behavioral Differences Between Two Inbred Strains of Fawn-Hooded Rat: a Model of Serotonin Dysfunction ». *Psychopharmacology*.
- Overstreet, David H, Darin J Knapp, George R Breese, et Ivan Diamond. 2009. « A Selective ALDH-2 Inhibitor Reduces Anxiety in Rats ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*.
- Overstreet, David H, Amir H Rezvani, Elvan Djouma, Abbas Parsian, et Andrew J Lawrence. 2007. « Depressive-like behavior and high alcohol drinking co-occur in the FH/WJD rat but appear to be under independent genetic control ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Overstreet, David H, et Gregers Wegener. 2013. « The Flinders Sensitive Line Rat Model of Depression--25 Years and Still Producing ». *Pharmacological Reviews*.
- Overton, D A. 1974. « Experimental Methods for the Study of State-dependent Learning ». *Federation Proceedings*.
- Papp, M, R Muscat, et P Willner. 1993. « Subsensitivity to rewarding and locomotor stimulant effects of a dopamine agonist following chronic mild stress ». *Psychopharmacology*.
- Papp, M, P Willner, et R Muscat. 1991. « An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress ». *Psychopharmacology*.
- Paulson, P E, D M Camp, et T E Robinson. 1991. « Time Course of Transient Behavioral Depression and Persistent Behavioral Sensitization in Relation to Regional Brain Monoamine Concentrations During Amphetamine Withdrawal in Rats ». *Psychopharmacology*.
- Pettinati, Helen M, Charles P O'Brien, et William D Dundon. 2013. « Current Status of Co-occurring Mood and Substance Use Disorders: a New Therapeutic Target ». *The American Journal of Psychiatry*.
- Pierce, R C, et P W Kalivas. 1997. « A Circuitry Model of the Expression of Behavioral Sensitization to Amphetamine-like Psychostimulants ». *Brain Research. Brain Research Reviews*.
- Piras, Giovanna, Maria A Piludu, Osvaldo Giorgi, et Maria G Corda. 2013. « Effects of Chronic Antidepressant Treatments in a Putative Genetic Model of Vulnerability



- (Roman Low-avoidance Rats) and Resistance (Roman High-avoidance Rats) to Stress-induced Depression ». *Psychopharmacology*.
- Pizzagalli, Diego A, Avram J Holmes, Daniel G Dillon, Elena L Goetz, Jeffrey L Birk, Ryan Bogdan, Darin D Dougherty, Dan V Iosifescu, Scott L Rauch, et Maurizio Fava. 2009. « Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to Rewards in Unmedicated Individuals with Major Depressive Disorder ». *The American Journal of Psychiatry*.
- Pollack, Mark H. 2005. « Comorbid anxiety and depression ». *The Journal of Clinical Psychiatry*.
- Popa, Daniela, Malika El Yacoubi, Jean-Marie Vaugeois, Michel Hamon, et Joëlle Adrien. 2006. « Homeostatic Regulation of Sleep in a Genetic Model of Depression in the Mouse: Effects of Muscarinic and 5-HT1A Receptor Activation ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.
- Porsolt, R D, M Le Pichon, et M Jalfre. 1977. « Depression: a New Animal Model Sensitive to Antidepressant Treatments ». *Nature*.
- Price, Joseph L, et Wayne C Drevets. 2010. « Neurocircuitry of Mood Disorders ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.
- Pryce, Christopher R., et Erich Seifritz. 2011. « A translational research framework for enhanced validity of mouse models of psychopathological states in depression ». *Psychoneuroendocrinology*.
- Quadros, Isabel M H, et Klaus A Miczek. 2009. « Two Modes of Intense Cocaine Bingeing: Increased Persistence after Social Defeat Stress and Increased Rate of Intake Due to Extended Access Conditions in Rats ». *Psychopharmacology*.
- Raadsheer, F C, W J Hoogendijk, F C Stam, F J Tilders, et D F Swaab. 1994. « Increased Numbers of Corticotropin-releasing Hormone Expressing Neurons in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus of Depressed Patients ». *Neuroendocrinology*.
- Raison, Charles L, Lucile Capuron, et Andrew H Miller. 2006. « Cytokines Sing the Blues: Inflammation and the Pathogenesis of Depression ». *Trends in Immunology*.
- Rauhut, Anthony S, Isaac J Zentner, Stacey K Mardekian, et Jason B Tanenbaum. 2008. « Wistar Kyoto and Wistar rats differ in the affective and locomotor effects of nicotine ». *Physiology & Behavior*.
- Razafimanalina, R, P Mormède, et L Velley. 1997. « Alcohol consumption and gustatory hedonic profiles in Wistar-Kyoto hyper- and normoactive rat strains ». *Alcohol and Alcoholism*.
- Reis, Alessandra Diehl, Luiz André Castro, Roberta Faria, et Ronaldo Laranjeira. 2008. « Craving Decrease with Topiramate in Outpatient Treatment for Cocaine Dependence: An Open Label Trial ». *Revista Brasileira de Psiquiatria*.
- Rezvani, A H, D H Overstreet, et D S Janowsky. 1991. « Drug-induced Reductions in Ethanol Intake in Alcohol Preferring and Fawn-Hooded Rats ». *Alcohol and Alcoholism*.
- Rezvani, Amir H, Abbas Parsian, et David H Overstreet. 2002. « The Fawn-Hooded (FH/Wjd) rat: a genetic animal model of comorbid depression and alcoholism ». *Psychiatric Genetics*.

- Riday, Thorfinn T, Barry E Kosofsky, et C J Malanga. 2012. « The rewarding and locomotor-sensitizing effects of repeated cocaine administration are distinct and separable in mice ». *Neuropharmacology*.
- Robinson, Oliver J, Roshan Cools, Christina O Carlisi, Barbara J Sahakian, et Wayne C Drevets. 2012. « Ventral Striatum Response During Reward and Punishment Reversal Learning in Unmedicated Major Depressive Disorder ». *The American Journal of Psychiatry*.
- Robinson, T E, et K C Berridge. 1993. « The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction ». *Brain Research. Brain Research Reviews*.
- Robinson, T E, et B Kolb. 1999. « Alterations in the Morphology of Dendrites and Dendritic Spines in the Nucleus Accumbens and Prefrontal Cortex Following Repeated Treatment with Amphetamine or Cocaine ». *The European Journal of Neuroscience*.
- Robinson, Terry E, et Bryan Kolb. 2004. « Structural Plasticity Associated with Exposure to Drugs of Abuse ». *Neuropharmacology*.
- Romeas, Thomas, Marie-Claude Morissette, Ouissame Mnie-Filali, Graciela Piñeyro, et Sandra M Boye. 2009. « Simultaneous anhedonia and exaggerated locomotor activation in an animal model of depression ». *Psychopharmacology*.
- Rubin, R T, R E Poland, I M Lesser, D J Martin, A L Blodgett, et R A Winston. 1987. « Neuroendocrine Aspects of Primary Endogenous Depression. III. Cortisol Secretion in Relation to Diagnosis and Symptom Patterns ». *Psychological Medicine*.
- Rüedi-Bettschen, Daniela, Else-Marie Pedersen, Joram Feldon, et Christopher R Pryce. 2005. « Early Deprivation Under Specific Conditions Leads to Reduced Interest in Reward in Adulthood in Wistar Rats ». *Behavioural Brain Research*.
- Ruhé, H G, N S Mason, et A H Schene. 2007. « Mood Is Indirectly Related to Serotonin, Norepinephrine and Dopamine Levels in Humans: a Meta-analysis of Monoamine Depletion Studies ». *Molecular Psychiatry*.
- Rush, A J, D E Giles, M A Schlessler, P J Orsulak, C R Parker Jr, J E Weissenburger, G T Crowley, M Khatami, et N Vasavada. 1996. « The Dexamethasone Suppression Test in Patients with Mood Disorders ». *The Journal of Clinical Psychiatry*.
- Russo, Scott J, Michelle S Mazei-Robison, Jessica L Ables, et Eric J Nestler. 2009. « Neurotrophic Factors and Structural Plasticity in Addiction ». *Neuropharmacology*.
- Russo, Scott J., et Eric J. Nestler. 2013. « The Brain Reward Circuitry in Mood Disorders ». *Nature Reviews Neuroscience*.
- Rutter, Joni L. 2006. « Symbiotic Relationship of Pharmacogenetics and Drugs of Abuse ». *The AAPS Journal*.
- Rygula, Rafal, Nashat Abumaria, Gabriele Flügge, Eberhard Fuchs, Eckart Rüter, et Ursula Havemann-Reinecke. 2005. « Anhedonia and Motivational Deficits in Rats: Impact of Chronic Social Stress ». *Behavioural Brain Research*.
- Rygula, Rafal, Nashat Abumaria, Ursula Havemann-Reinecke, Eckart Rüter, Christoph Hiemke, Gerald Zernig, Eberhard Fuchs, et Gabriele Flügge. 2008. « Pharmacological Validation of a Chronic Social Stress Model of Depression in Rats: Effects of Reboxetine, Haloperidol and Diazepam ». *Behavioural Pharmacology*.

- Saal, Daniel, Yan Dong, Antonello Bonci, et Robert C Malenka. 2003. « Drugs of Abuse and Stress Trigger a Common Synaptic Adaptation in Dopamine Neurons ». *Neuron*.
- Sakoori, Kazuto, et Niall P Murphy. 2005. « Maintenance of Conditioned Place Preferences and Aversion in C57BL6 Mice: Effects of Repeated and Drug State Testing ». *Behavioural Brain Research* 1.
- Sanchis-Segura, Carles, et Rainer Spanagel. 2006. « Behavioural Assessment of Drug Reinforcement and Addictive Features in Rodents: An Overview ». *Addiction Biology*.
- Sartorius, Alexander, Karl L Kiening, Peter Kirsch, Carl C von Gall, Uwe Haberkorn, Andreas W Unterberg, Fritz A Henn, et Andreas Meyer-Lindenberg. 2010. « Remission of Major Depression Under Deep Brain Stimulation of the Lateral Habenula in a Therapy-refractory Patient ». *Biological Psychiatry*.
- Schaffer, Ayal, Diane McIntosh, Benjamin I Goldstein, Neil A Rector, Roger S McIntyre, Serge Beaulieu, Richard Swinson, Lakshmi N Yatham, et Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. 2012. « The CANMAT Task Force Recommendations for the Management of Patients with Mood Disorders and Comorbid Anxiety Disorders ». *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*.
- Schenk, S, K Gorman, et Z Amit. 1990. « Age-dependent Effects of Isolation Housing on the Self-administration of Ethanol in Laboratory Rats ». *Alcohol*.
- Schenk, S, G Lacelle, K Gorman, et Z Amit. 1987. « Cocaine Self-administration in Rats Influenced by Environmental Conditions: Implications for the Etiology of Drug Abuse ». *Neuroscience Letters*.
- Schenk, S, B Robinson, et Z Amit. 1988. « Housing Conditions Fail to Affect the Intravenous Self-administration of Amphetamine ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*.
- Schindler, Abigail G, Shuang Li, et Charles Chavkin. 2010. « Behavioral stress may increase the rewarding valence of cocaine-associated cues through a dynorphin/kappa-opioid receptor-mediated mechanism without affecting associative learning or memory retrieval mechanisms ». *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.
- Schlaepfer, Thomas E, Michael X Cohen, Caroline Frick, Markus Kosel, Daniela Brodesser, Nikolai Axmacher, Alexius Young Joe, Martina Kreft, Doris Lenartz, et Volker Sturm. 2008. « Deep Brain Stimulation to Reward Circuitry Alleviates Anhedonia in Refractory Major Depression ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.
- Schmidt, Heath D, et Ronald S Duman. 2010. « Peripheral BDNF Produces Antidepressant-like Effects in Cellular and Behavioral Models ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.
- Schmitz, J M, P Averill, A L Stotts, F G Moeller, H M Rhoades, et J Grabowski. 2001. « Fluoxetine Treatment of Cocaine-dependent Patients with Major Depressive Disorder ». *Drug and Alcohol Dependence*.
- See, Ronald E, Rita A Fuchs, Christopher C Ledford, et Joselyn McLaughlin. 2003. « Drug addiction, relapse, and the amygdala ». *Annals of the New York Academy of Sciences*.

- Seligman, M E. 1978. « Learned Helplessness as a Model of Depression. Comment and Integration ». *Journal of Abnormal Psychology*.
- Sellings, Laurie H L, Lindsey E McQuade, et Paul B S Clarke. 2006. « Evidence for Multiple Sites Within Rat Ventral Striatum Mediating Cocaine-conditioned Place Preference and Locomotor Activation ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.
- Semba, J, C Matakai, S Yamada, M Nankai, et M Toru. 1998. « Antidepressantlike effects of chronic nicotine on learned helplessness paradigm in rats ». *Biological Psychiatry*.
- Serretti, Alessandro, Paola Artioli, et Roberto Quaresan. 2005. « Pharmacogenetics in the Treatment of Depression: Pharmacodynamic Studies ». *Pharmacogenetics and Genomics*.
- Shaham, Yavin, Uri Shalev, Lin Lu, Harriet De Wit, et Jane Stewart. 2003. « The Reinstatement Model of Drug Relapse: History, Methodology and Major Findings ». *Psychopharmacology*.
- Sheline, Y I, D M Barch, J M Donnelly, J M Ollinger, A Z Snyder, et M A Mintun. 2001. « Increased Amygdala Response to Masked Emotional Faces in Depressed Subjects Resolves with Antidepressant Treatment: An fMRI Study ». *Biological Psychiatry*.
- Sheline, Yvette I. 2003. « Neuroimaging Studies of Mood Disorder Effects on the Brain ». *Biological Psychiatry*.
- Siegle, Greg J, Wesley Thompson, Cameron S Carter, Stuart R Steinhauer, et Michael E Thase. 2007. « Increased Amygdala and Decreased Dorsolateral Prefrontal BOLD Responses in Unipolar Depression: Related and Independent Features ». *Biological Psychiatry*.
- Slattery, David A, Athina Markou, et John F Cryan. 2007. « Evaluation of reward processes in an animal model of depression ». *Psychopharmacology*.
- Sofuoglu, M, S Brown, D A Babb, et D K Hatsukami. 2001. « Depressive Symptoms Modulate the Subjective and Physiological Response to Cocaine in Humans ». *Drug and Alcohol Dependence*.
- Solinas, Marcello, Claudia Chauvet, Nathalie Thiriet, Rana El Rawas, et Mohamed Jaber. 2008. « Reversal of Cocaine Addiction by Environmental Enrichment ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Song, Cai, et Brian E Leonard. 2005. « The olfactory bulbectomized rat as a model of depression ». *Neuroscience and biobehavioral reviews*.
- Soppelsa, R. 2009. « Les comorbidités: théorie et prise de décision thérapeutique ». *Psychomotricité*.
- Spijker, Jan, Annemieke van Straten, Claudi L H Bockting, Jolanda A C Meeuwissen, et Anton J L M van Balkom. 2013. « Psychotherapy, Antidepressants, and Their Combination for Chronic Major Depressive Disorder: a Systematic Review ». *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*.
- Steru, L, R Chermat, B Thierry, et P Simon. 1985. « The Tail Suspension Test: a New Method for Screening Antidepressants in Mice ». *Psychopharmacology*.

- Stuber, Garret D, F Woodward Hopf, Kay M Tye, Billy T Chen, et Antonello Bonci. 2010. « Neuroplastic Alterations in the Limbic System Following Cocaine or Alcohol Exposure ». *Current Topics in Behavioral Neurosciences*.
- Sun, HaoSheng, Pamela J Kennedy, et Eric J Nestler. 2013. « Epigenetics of the Depressed Brain: Role of Histone Acetylation and Methylation ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.
- Svenningsson, Per, Karima Chergui, Ilan Rachleff, Marc Flajolet, Xiaoqun Zhang, Malika El Yacoubi, Jean-Marie Vaugeois, George G Nomikos, et Paul Greengard. 2006. « Alterations in 5-HT1B Receptor Function by P11 in Depression-like States ». *Science*.
- Svenningsson, Per, et Paul Greengard. 2007. « P11 (S100A10)--an Inducible Adaptor Protein That Modulates Neuronal Functions ». *Current Opinion in Pharmacology*.
- Terwilliger, J D, et K M Weiss. 1998. « Linkage Disequilibrium Mapping of Complex Disease: Fantasy or Reality? » *Current Opinion in Biotechnology*.
- Thomas, M J, P W Kalivas, et Y Shaham. 2008. « Neuroplasticity in the Mesolimbic Dopamine System and Cocaine Addiction ». *British Journal of Pharmacology*.
- Thomsen, Morgane, et S Barak Caine. 2007. « Intravenous Drug Self-administration in Mice: Practical Considerations ». *Behavior Genetics*.
- Tidey, J W, et K A Miczek. 1997. « Acquisition of Cocaine Self-administration after Social Stress: Role of Accumbens Dopamine ». *Psychopharmacology*.
- Tremblay, Lescia K, Claudio A Naranjo, Simon J Graham, Nathan Herrmann, Helen S Mayberg, Stephanie Hevenor, et Usoa E Busto. 2005. « Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe ». *Archives of General Psychiatry*.
- Tsai, Hsing-Chen, Feng Zhang, Antoine Adamantidis, Garret D Stuber, Antonello Bonci, Luis de Lecea, et Karl Deisseroth. 2009. « Phasic Firing in Dopaminergic Neurons Is Sufficient for Behavioral Conditioning ». *Science*.
- Tzschentke, T M. 1998. « Measuring Reward with the Conditioned Place Preference Paradigm: a Comprehensive Review of Drug Effects, Recent Progress and New Issues ». *Progress in Neurobiology*.
- Tzschentke, T M, et W J Schmidt. 1998. « Discrete Quinolinic Acid Lesions of the Rat Prelimbic Medial Prefrontal Cortex Affect Cocaine- and MK-801-, but Not Morphine- and Amphetamine-induced Reward and Psychomotor Activation as Measured with the Place Preference Conditioning Paradigm ». *Behavioural Brain Research*.
- Tzschentke, Thomas M. 2007. « Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade ». *Addiction biology*.
- Valentine, Gerald, Antonia Dow, Mounira Banasr, Brian Pittman, et Ronald Duman. 2008. « Differential Effects of Chronic Antidepressant Treatment on Shuttle Box Escape Deficits Induced by Uncontrollable Stress ». *Psychopharmacology*.
- Van Erp, A M, et K A Miczek. 2001. « Persistent Suppression of Ethanol Self-administration by Brief Social Stress in Rats and Increased Startle Response as Index of Withdrawal ». *Physiology & Behavior*.

- Van Riezen, H, H Schnieden, et A F Wren. 1977. « Olfactory bulb ablation in the rat: behavioural changes and their reversal by antidepressant drugs ». *British Journal of Pharmacology*.
- Vanderschuren, L J, et P W Kalivas. 2000. « Alterations in Dopaminergic and Glutamatergic Transmission in the Induction and Expression of Behavioral Sensitization: a Critical Review of Preclinical Studies ». *Psychopharmacology*.
- Vaugois, J M, J J Bonnet, et J Costentin. 1992. « In Vivo Labelling of the Neuronal Dopamine Uptake Complex in the Mouse Striatum by [3H]GBR 12783 ». *European Journal of Pharmacology*.
- Vaugois, J M, C Odièvre, L Loisel, et J Costentin. 1996. « A Genetic Mouse Model of Helplessness Sensitive to Imipramine ». *European Journal of Pharmacology*.
- Vaugois, J M, G Passera, F Zuccaro, et J Costentin. 1997. « Individual Differences in Response to Imipramine in the Mouse Tail Suspension Test ». *Psychopharmacology*.
- Vazquez, Vincent, Bruno Giros, et Valérie Daugé. 2006. « Maternal Deprivation Specifically Enhances Vulnerability to Opiate Dependence ». *Behavioural Pharmacology*.
- Veenema, Alexa H, Annegret Blume, Daniela Niederle, Bauke Buwalda, et Inga D Neumann. 2006. « Effects of Early Life Stress on Adult Male Aggression and Hypothalamic Vasopressin and Serotonin ». *The European Journal of Neuroscience*.
- Vengeliene, Valentina, Barbara Vollmayr, Fritz A Henn, et Rainer Spanagel. 2005. « Voluntary alcohol intake in two rat lines selectively bred for learned helpless and non-helpless behavior ». *Psychopharmacology*.
- Venzala, E, A L García-García, N Elizalde, P Delagrangé, et R M Tordera. 2012. « Chronic Social Defeat Stress Model: Behavioral Features, Antidepressant Action, and Interaction with Biological Risk Factors ». *Psychopharmacology*.
- Volkow, N D, et R D Baler. 2013. « Addiction Science: Uncovering Neurobiological Complexity ». *Neuropharmacology*.
- Volkow, N D, J S Fowler, G J Wang, R Baler, et F Telang. 2009. « Imaging Dopamine's Role in Drug Abuse and Addiction ». *Neuropharmacology*.
- Volkow, N D, G J Wang, J S Fowler, R Hitzemann, B Angrist, S J Gatley, J Logan, Y S Ding, et N Pappas. 1999. « Association of Methylphenidate-induced Craving with Changes in Right Striato-orbitofrontal Metabolism in Cocaine Abusers: Implications in Addiction ». *The American Journal of Psychiatry*.
- Volkow, Nora D, Gene-Jack Wang, Joanna S Fowler, Dardo Tomasi, et Frank Telang. 2011. « Addiction: Beyond Dopamine Reward Circuitry ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Wakefield, Jerome C. 2012. « DSM-5: Proposed Changes to Depressive Disorders ». *Current Medical Research and Opinion*.
- Wang, Dayong, Yukihiko Noda, Hiroko Tsunekawa, Yuan Zhou, Masayuki Miyazaki, Koji Senzaki, et Toshitaka Nabeshima. 2007. « Behavioural and Neurochemical Features of Olfactory Bulbectomized Rats Resembling Depression with Comorbid Anxiety ». *Behavioural Brain Research*.
- Wang, Junshi, Sanya Fanous, Ernest F Terwilliger, Caroline E Bass, Ronald P Hammer Jr, et Ella M Nikulina. 2013. « BDNF Overexpression in the Ventral Tegmental Area

- Prolongs Social Defeat Stress-induced Cross-Sensitization to Amphetamine and Increases  $\Delta$ FosB Expression in Mesocorticolimbic Regions of Rats ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.
- Warner, L A, R C Kessler, M Hughes, J C Anthony, et C B Nelson. 1995. « Prevalence and Correlates of Drug Use and Dependence in the United States. Results from the National Comorbidity Survey ». *Archives of General Psychiatry*.
- WEEKS, J R. 1962. « Experimental Morphine Addiction: Method for Automatic Intravenous Injections in Unrestrained Rats ». *Science (New York, N.Y.)*.
- Weiss, J M, M A Cierpial, et C H West. 1998. « Selective Breeding of Rats for High and Low Motor Activity in a Swim Test: Toward a New Animal Model of Depression ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*.
- Weiss, J M, C H K West, M S Emery, R W Bonsall, J P Moore, et K A Boss-Williams. 2008. « Rats selectively-bred for behavior related to affective disorders: proclivity for intake of alcohol and drugs of abuse, and measures of brain monoamines ». *Biochemical pharmacology*.
- West, M J. 1999. « Stereological methods for estimating the total number of neurons and synapses: issues of precision and bias ». *Trends in neurosciences*.
- Wexler, B E, C H Gottschalk, R K Fulbright, I Prohovnik, C M Lacadie, B J Rounsaville, et J C Gore. 2001. « Functional Magnetic Resonance Imaging of Cocaine Craving ». *The American Journal of Psychiatry*.
- Whitaker, Leslie R, Mickael Degoulet, et Hitoshi Morikawa. 2013. « Social Deprivation Enhances VTA Synaptic Plasticity and Drug-induced Contextual Learning ». *Neuron*.
- Will, C C, F Aird, et E E Redei. 2003. « Selectively Bred Wistar-Kyoto Rats: An Animal Model of Depression and Hyper-responsiveness to Antidepressants ». *Molecular Psychiatry*.
- Willner, P. 1984. « The Validity of Animal Models of Depression ». *Psychopharmacology*.
- Willner, P. 1997. « Validity, Reliability and Utility of the Chronic Mild Stress Model of Depression: a 10-year Review and Evaluation ». *Psychopharmacology*.
- Willner, P, et P J Mitchell. 2002. « The Validity of Animal Models of Predisposition to Depression ». *Behavioural Pharmacology*.
- Willner, P, A Towell, D Sampson, S Sophokleous, et R Muscat. 1987. « Reduction of Sucrose Preference by Chronic Unpredictable Mild Stress, and Its Restoration by a Tricyclic Antidepressant ». *Psychopharmacology*.
- Wittchen, H U, B Knäuper, et R C Kessler. 1994. « Lifetime Risk of Depression ». *The British Journal of Psychiatry. Supplement (26) (décembre): 16-22*.
- Wittchen, Hans-Ulrich, et Frank Jacobi. 2005. « Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies ». *European Neuropsychopharmacology*.
- Wolffgramm, J. 1990. « Free Choice Ethanol Intake of Laboratory Rats Under Different Social Conditions ». *Psychopharmacology*.

- Yan, Hua-Cheng, Xiong Cao, Manas Das, Xin-Hong Zhu, et Tian-Ming Gao. 2010. « Behavioral animal models of depression ». *Neuroscience bulletin*.
- Yaroslavsky, Irene, et Shanaz M Tejani-Butt. 2010. « Voluntary alcohol consumption alters stress-induced changes in dopamine-2 receptor binding in Wistar-Kyoto rat brain ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*.
- Zakharova, E, J Miller, E Unterwald, D Wade, et S Izenwasser. 2009. « Social and Physical Environment Alter Cocaine Conditioned Place Preference and Dopaminergic Markers in Adolescent Male Rats ». *Neuroscience*.
- Zhang, Y, T M Loonam, P A Noailles, et J A Angulo. 2001. « Comparison of Cocaine- and Methamphetamine-evoked Dopamine and Glutamate Overflow in Somatodendritic and Terminal Field Regions of the Rat Brain During Acute, Chronic, and Early Withdrawal Conditions ». *Annals of the New York Academy of Sciences*.
- Zhao, S, J Edwards, J Carroll, L Wiedholz, R A Millstein, C Jaing, D L Murphy, T H Lanthorn, et A Holmes. 2006. « Insertion Mutation at the C-terminus of the Serotonin Transporter Disrupts Brain Serotonin Function and Emotion-related Behaviors in Mice ». *Neuroscience*.
- Zombeck, Jonathan A, Guan-Ting Chen, Zachary V Johnson, David M Rosenberg, Adam B Craig, et Justin S Rhodes. 2008. « Neuroanatomical Specificity of Conditioned Responses to Cocaine Versus Food in Mice ». *Physiology & Behavior*.



# ANNEXES

---

## PUBLICATION 1

---

# Enhanced anxiety observed in cocaine withdrawn rats is associated with altered reactivity of the dorsomedial prefrontal cortex

El Hage C, **Rappeneau V**, Etievant A, Morel AL, Scarna H, Zimmer L, Bérood A.

INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, Physiopathology of the neuronal network responsible for the sleep-waking cycle Team, Lyon, France

PLoS One. 2012;7(8):e43535

The H/Rouen mouse model displays  
depression-like and anxiety-like behaviors

El Yacoubi M, **Rappeneau V**, Champion E, Malleret G,  
Vaugeois JM.

INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, Physiopathology of the  
neuronal network responsible for the sleep-waking cycle Team, Lyon, France