



HAL
open science

Rang social, système dopaminergique et réponse au stress

Dorian Battivelli

► **To cite this version:**

Dorian Battivelli. Rang social, système dopaminergique et réponse au stress. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2019. Français. NNT : 2019SORUS495 . tel-02890664

HAL Id: tel-02890664

<https://theses.hal.science/tel-02890664>

Submitted on 6 Jul 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.



ed3c



**SORBONNE
UNIVERSITÉ**



**INSTITUT DE
BIOLOGIE
PARIS ■ SEINE**

Thèse de doctorat de l'Université Paris Sorbonne

École doctorale

Cerveau, cognition, comportement (n°158)

Spécialité

Neurosciences

Présentée par

Dorian Battivelli

Pour obtenir le titre de

Docteur de l'Université Paris Sorbonne

Rang social, système dopaminergique et réponse au stress

Thèse soutenue le 20 décembre 2019 devant le jury composé de :

Eduardo Gascon Gonzalo

Guilan Vodjdani

Christelle Baunez

Franck Schürhoff

Martine Cador

Véronique Fabre

François Tronche

Sébastien Parnaudeau

Rapporteur

Rapporteuse

Examinatrice

Examinateur

Examinatrice

Examinatrice

Co-directeur de Thèse

Co-directeur de Thèse

Résumé : L'organisation hiérarchique est une caractéristique largement répandue des communautés sociales complexes. Son avantage évolutif pourrait résider dans une allocation optimale des ressources énergétiques permettant au groupe de mieux faire face aux demandes environnementales, en réduisant notamment les agressions directes entre ses membres.

Un statut social bas chez l'humain, généralement mesuré sur une base socio-économique, est associé à une réduction de l'espérance de vie et à des conséquences négatives pour la santé incluant des troubles cardiovasculaires, immunitaires, métaboliques et psychiatriques chroniques. Chez diverses espèces de vertébrés, des associations entre rang social et état de santé ont été documentées. Les mécanismes par lesquels le statut social peut influencer sur la santé restent cependant mal compris. D'une part, les pathologies observées constituent souvent des troubles liés au stress, d'autre part, il a été montré que la réponse au stress varie avec le rang social. Ensemble, ces observations ont alimenté l'hypothèse d'un rôle de la réponse au stress dans le processus liant le rang social à l'état de santé. La réponse au stress pourrait intervenir à des niveaux distincts. Elle pourrait façonner des trajectoires comportementales individuelles menant à des statuts sociaux spécifiques. Inversement, dans une hiérarchie sociale établie, le rang social pourrait exposer des individus à des facteurs de stress, y compris sociaux, très différents, conduisant à des différences dans l'apparition des troubles.

Ces observations *in natura* ne permettent pas de distinguer les facteurs génétiques et environnementaux participant à l'émergence des différences interindividuelles de vulnérabilité au stress et aux psychopathologies. Ainsi, si un lien existe entre statut social et ces différences interindividuelles, celui-ci est difficile à établir dans de telles études. Afin d'étudier le rôle du rang social dans l'apparition de traits comportementaux spécifiques et dans la vulnérabilité aux psychopathologies nous avons utilisé des souris isogéniques C57BL/6 mâles comme modèle. Ces souris, hébergées par quatre, établissent en quatre semaines une hiérarchie sociale qui reste stable au fil des mois. Le rang social peut être déterminé à l'aide d'un test de préséance, au cours duquel deux souris se rencontrent dans un tube de plexiglas étroit, l'animal de rang supérieur poussant l'autre, le contraignant ainsi à quitter le tube à reculons. Ce test corrèle avec d'autres indices de dominance sociale tels que le test du « hot spot » mesurant le temps d'occupation d'un espace chaud limité dans une cage froide, ou le marquage urinaire du territoire. De manière remarquable, les différences de statut social ont des effets profonds sur les comportements. Les animaux les mieux classés manifestent plus de comportements anxieux et sont plus sociables que les moins bien classés. Nous observons qu'à la différence de l'anxiété, dont les différences émergent une fois que la hiérarchie a été établie, une sociabilité accrue est déjà observée, préalablement à l'acquisition du rang, chez les futurs animaux les mieux classés. Au niveau physiologique, nous avons constaté que les individus de rang supérieur présentent une réduction de l'activité en bouffées des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale, comparativement aux individus de bas rang. Nous avons donc évalué si le statut hiérarchique pouvait également conditionner la vulnérabilité à des modèles précliniques de psychopathologies connues pour impliquer la voie mésocorticolimbique. Les individus les moins bien classés manifestent une aversion sociale accrue à la suite de défaites sociales répétées, une sensibilisation locomotrice plus importante à la cocaïne et une réduction des performances de mémoire de travail dans un labyrinthe en T. Enfin, les animaux les mieux classés ont des profils comportementaux et physiologiques similaires aux phénotypes précédemment observés chez des souris dépourvues du récepteur des glucocorticoïdes (GR) dans les neurones dopaminoceptifs. Nos résultats montrent que cette mutation modifie également le classement des individus, favorisant l'accession à des rangs élevés. L'inactivation du GR limitée au NAcc produit le même résultat. Ces derniers résultats suggèrent un rôle de l'interaction de la réponse au stress et de la voie mésolimbique dans l'établissement du rang social.

Abstract: Hierarchical organization is a widely spread characteristic of complex social communities. Its evolutionary advantage could lie in an optimal allocation of energy resources allowing the group to better cope with environmental demands, notably through a reduction of direct aggressions between its members.

Low socioeconomic status in human, usually measured on socio-economical basis, is associated with reduced life span and negative health consequences including chronic cardiovascular, immune, metabolic and psychiatric disorders. In a variety of social vertebrate species, associations between social rank and health outcomes have been documented. The mechanisms by which social status may influence health remain poorly understood. The fact that the observed pathologies are often stress-related disorders and the fact that differences in stress responses have been reported to depend on social status in several social species have fuelled the hypothesis for a role of stress response in this process. Stress response could intervene at distinct levels. It could shape individual behavioral trajectories leading to distinct social status. Alternatively, in an established social hierarchy the social rank could expose distinct individuals to markedly different stressors, including social ones, leading to differences in the appearance of disorders.

These observations *in natura* do not make it possible to distinguish the genetic and environmental factors involved in the emergence of interindividual differences of vulnerability to stress and psychopathologies. Thus, if a link exists between social status and these interindividual differences, it is difficult to establish in such studies. In order to study the role of social rank in the appearance of specific behavioral traits and vulnerability to psychopathologies we used C57BL / 6 isogenic male mice as a model. These mice housed by four establish within four weeks a social hierarchy that remains stable over months. Social rank can be determined using a “tube-test”, in which two mice encounter in a narrow plexiglass tube, the highest ranked individual pushing the other backward outside the tube. This test correlates with other indexes of social dominance such as the hot-spot test measuring the occupancy time of a warm spot within a cold cage, or the territory urine making. Remarkably, differences in social status have deep effects on behaviors. Highest ranked animals display more anxiety-like behaviors, and are more sociable than lowest ranked ones. Interestingly, while anxiety traits seem to emerge once the hierarchy is established, enhanced sociability is observed before in highest rank to-be animals. At the physiological level, we found that highest ranked individuals display a dampened bursting activity of dopamine neurons within the ventral tegmental area compared to lowest ranked ones. We thus assessed whether the hierarchical status could also condition the vulnerability to preclinical models of psychopathologies known to involve the dopamine mesolimbic pathway. Lowest ranked individuals exhibit an increased social aversion following repeated social defeat, an increased locomotor sensitization to cocaine and a poorer working memory measured in a delayed non-matched to sample T-maze task. Finally, highest ranked animals have behavioral and physiological profiles that resembles the phenotypes observed in mice lacking glucocorticoid receptor (GR) in dopaminergic neurons, we previously reported. Our results show that this mutation also modifies the ranking of individuals, favoring the accession to high ranks. The local inactivation of the GR in the NAcc produces the same result. These latter results suggest a role of the interaction of the stress response and the mesolimbic pathway in the establishment of social rank.

Abréviations récurrentes

- A.** **ACTH** : AdrenoCorticoTropin Hormone (corticotropine)
 AMPA : Alpha-amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazole Propionic Acid
 VTA : Ventral Tegmental Area
 AVP : Arginin Vasopressin
- B.** **BLA** : Basolateral Amygdala
 BNST : Bed nuclei of the stria terminalis
 BDNF : Brain derived nerve factor
- C.** **CeA** : Central Amygdala
 ChR2 : Channelrhodopsin-2
 COMT : catéchol-O-méthyltransférase
 CORT : Corticostérone
 CPP : Conditionned Place Preference
 Cre : Cyclisation recombination
 CRH : Corticotropin Releasing Hormone
 CSDS : Chronic Social Defeat Stress
- D.** **DA** : Dopamine
 D1R / D2R : Dopamine D1 Receptor / Dopamine D2 Receptor
 DAT : Dopamine Transporter
 DBD : DNA Binding Domain
 DREADD : Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs
- G.** **GABA** : Gamma Amino Butyric Acid
 GCs : Glucocorticoïdes
 GR : Glucocorticoid Receptor
 GRE : Glucocorticoid Response Element
- H.** **HPA** : Hypothalamic-Pituitary Adrenal axis
 Hsp : Heat shock protein
- L.** **LBD** : Ligand Binding Domain
 loxP : Locus of X-over of P1
 LTD : Long Term Depression
 LTP : Long Term Potentiation
- M.** **MDD** : Major Depressive Disorder
 MeA : medial amygdala
 MR : Mineralocorticoid Receptor
 MSNs : Medium spiny neurons
- N.** **NAcc** : Noyau Accumbens
 NF κ B : Nuclear factor κ -B
 NMDA : N-Methyl-D-Aspartate
 NTD : N-Terminal Domain
- P.** **PFC** : Prefrontal Cortex
 POMC : Pro-opiomélanocortine
 PVN : Para-Ventricular Nucleus
- R.** **RPE** : Reward Prediction Error
- S.** **SES** : Socioeconomic status
 SBN : Social Brain Network
- T.** **TH** : Tyrosin Hydroxylase
- V.** **VMH** : Ventromedial Hypothalamus

Table des matière

RÉSUMÉ	1
ABRÉVIATIONS RÉCURRENTES	3
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	9
Chapitre 1 - Socialité	9
I. Socialité.....	9
A. Variété de socialité.....	9
1. Grégarisme	10
2. Socialité.....	10
3. Eusocialité.....	11
B. Valeur sélective de la vie en groupe.....	11
1. Recherche alimentaire	12
2. Défense face aux prédateurs.....	12
3. Accès au partenaire sexuel	13
4. Soins aux jeunes	13
5. Homéostasie et réduction des dépenses énergétiques.....	14
C. Organisation sociale : dominance et hiérarchie	14
II. Sociabilité chez <i>Mus Musculus Domesticus</i>	16
A. Structure du groupe	16
B. Dynamique sociale	17
1. Polygamie, conflit intergénérationnel.....	17
2. Marquage territorial.....	17
3. Accouplement et dominance	18
C. Hiérarchie et comportements sociaux chez les souris en laboratoire	18
1. Mesure de la hiérarchie sociale.....	18
2. Dominance et agressivité	22
Chapitre 2 – La voie mésocorticolimbique	25
I. Le réseau de la prise de décision sociale	25
A. Le réseau cérébral social	26
B. Le réseau de la prise de décision sociale	28
II. Système dopaminergique de récompense et régulation comportementale	29
A. Anatomie des voies mésolimbiques et corticolimbiques	29
1. Le noyau accumbens.....	31
2. Le cortex préfrontal.....	32
3. Amygdale.....	33
B. Dopamine, récepteurs et voies directes et indirectes.....	33
1. La dopamine.....	33
2. Les récepteurs de la dopamine.....	35
3. Voie directe, voie indirecte dans le striatum.....	36
4. Dopamine, modulation glutamatergique et plasticité synaptique.....	40
C. Implications comportementales.....	41
1. Fonctions comportementales des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale	42
2. Implication des structures mésocorticolimbiques dans les comportements sociaux	46
3. Implication de la dopamine dans les comportements sociaux.....	50

III.	Dépression, addiction et système mésocorticolimbique.....	52
A.	La dépression	53
1.	Critères diagnostics et épidémiologie	53
2.	Modèle de dépression chez le rongeur : le stress de défaite sociale chronique	53
3.	Plasticité de la voie mésocorticolimbique induite par des défaites sociales répétées	55
B.	L'addiction	57
1.	Critères diagnostics et épidémiologie	57
2.	Modélisation de l'addiction chez le rongeur : la sensibilisation locomotrice	58
3.	Plasticité du système de récompense induite par la consommation de cocaïne	59
Chapitre III - La réponse au stress.....		63
I.	Histoire de l'endocrinologie de la réponse au stress	63
II.	Intégration neuroendocrine de la réponse au stress	66
A.	Cascade neuroendocrine de la réponse au stress : axe hypothalamo-hypophyso surrénalien	66
B.	Dynamique de la réponse au stress.....	68
1.	Prédictibilité et la contrôlabilité	68
2.	Rythmes circadiens et ultradiens des glucocorticoïdes	69
C.	Circuit neuronal de l'intégration du stress.....	70
III.	Glucocorticoïdes, récepteurs, adaptations physiologiques et comportementales.....	74
A.	Les glucocorticoïdes.....	74
B.	Le récepteur des glucocorticoïdes.....	74
1.	Organisation modulaire du GR	75
2.	Voie de signalisation classique du GR.....	76
IV.	Stress et psychopathologies	78
A.	Différences interindividuelles de la vulnérabilité au stress	79
B.	Glucocorticoïdes et psychopathologies.....	80
C.	Glucocorticoïdes et dopamine.....	82
D.	Récepteur des glucocorticoïdes et psychopathologies.....	82
Chapitre IV - Rangs sociaux, régulation comportementale et vulnérabilité aux psychopathologies : l'hypothèse la réponse au stress.....		85
I.	Statut social et état de santé.....	85
A.	Épidémiologie chez l'humain : santé et statut socioéconomique	85
B.	Statut socioéconomique et réponse au stress	86
II.	Stress et comportements sociaux	88
A.	Environnement social : effets bidirectionnels sur la réponse au stress	88
1.	L'environnement social comme facteur de stress.....	88
2.	Les effets protecteurs de la sociabilité.....	89
B.	Glucocorticoïdes et rangs sociaux	90
C.	Rangs sociaux et comportements.....	92
III.	Rang social et vulnérabilité aux psychopathologies	93
A.	Hierarchie et comportements de type dépressif	93
1.	Statut socioéconomique et comportements de type dépressif.....	93
2.	Modélisation animale du lien entre rang social et dépression	94
B.	Hierarchie sociale et vulnérabilité à la cocaïne	96
1.	Statut socioéconomique et consommation de cocaïne	96
2.	Modèles de hiérarchie sociale dans l'addiction à la cocaïne	96
3.	Conséquences neurobiologiques et comportementales du rang social.....	97
PROBLÉMATIQUE.....		99

RÉSULTATS	103
Article 1 - Dopaminergic activity and susceptibility to psychopathology-like behaviors vary depending on social ranking in mice	103
Summary	104
1. Introduction	105
2. Results	106
2.1 Social rank within tetrads is stable over long periods	106
2.2 Social rank correlates with behavioral differences.	107
2.3 Differences in sociability but not anxiety-like behaviors pre-exist to social rank establishment ..	108
2.4 Rank 1 and 4 individuals present differences in dopaminergic mesocorticolimbic activity	108
2.5 Social rank conditions sensitivity to some preclinical models of psychopathologies	109
2.6 GR gene inactivation in dopaminoceptive neurons facilitates higher social ranking	109
3. Discussion	110
4. Material and method	113
4.1 Animals	113
4.2 Constitution of tetrads	113
4.3 Social rank identification	113
4.4 Spontaneous locomotor activity in open field	114
4.5 Anxiety-like behavior	114
4.6 Despair Forced swim test	115
4.7 Sociability, three-chambers test	115
4.8 Non-matching to sample T-maze task	115
4.9 Social defeat and interaction paradigms	116
4.10 Locomotor sensitization to cocaine	116
4.11 In vivo electrophysiological recordings	117
4.12 Quantification of dopamine and DOPAC	117
5. Figures	119
Supplementary information	126
References	131
Article 2 - The glucocorticoid receptor in the nucleus accumbens plays a crucial role in social rank attainment in rodents	135
Abstract	136
1. Introduction	137
2. Materials and Methods	138
2.1 Animals	138
2.2 Experimental design	139
2.3 Open field and novel object reactivity tests	139
2.4 Social dominance tests	140
2.5 Viral downregulation of GR	141
2.6 Corticosterone analysis	141
2.7 Statistical analysis	141
3. Results	142
3.1 Submissive-prone rats show reduced GR gene expression in the NAc	142
3.2 Downregulation of the GR in the NAc modifies spontaneous behaviors in novel environments...	142
3.3 Downregulation of the GR in the NAc promotes social dominance	143
3.4 GR gene deletion in dopaminoceptive neurons promotes social dominance in mice	143
4. Discussion	144
5. Figures	147
Supplementary information	152
References	158
DISCUSSION GÉNÉRALE	161
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	175

Chapitre I

Socialité

I. Socialité

A. Variété de socialité

Les espèces animales varient considérablement en fonction de la nature et de la fréquence des interactions que les individus réalisent avec leurs congénères, permettant de distinguer entre des espèces sociales ainsi que des espèces ne constituant que des agrégations temporaires ou dépourvues de relations sociales structurées (Eisenberg, 1966). En fonction des modalités des interactions sociales à l'intérieur du groupe, plusieurs degrés de socialité peuvent être définis.

Wheeler (1928) fut le premier à proposer une classification des niveaux d'organisation sociale chez les insectes, en se basant sur la complexité du lien entre la mère et sa descendance. Sur la base de ces travaux, Michener (1953) proposa une décomposition des niveaux de sociabilité plus tard précisée par Wilson (1971). Ces auteurs considèrent alors comme « sociale » toute espèce présentant « une communication réciproque de nature coopérative », c'est à dire un système de communication permettant de coordonner l'engagement des individus dans la réalisation d'une action commune, en vue d'un bénéfice individuel réciproque. Le terme d'eusocialité (du grec ancien « eu » signifiant « vrai ») fut ensuite proposé par Batra en 1966 pour désigner les espèces où les adultes fondateurs du nid survivent pour coopérer avec leurs descendants, et où se met en place une division du travail entre les membres du groupe. Crespi et Yanega (1995) ont par la suite proposé une définition plus restrictive de l'eusocialité mettant l'accent sur la coopération dans les soins aux jeunes. Dans cette nouvelle classification, ne sont qualifiées d'eusociales que les espèces comprenant des castes reproductrices irréversibles.

Depuis ces premières tentatives de classification, de nombreux débats ont eu lieu (Crespi, 2005 ; Lacey and Sherman, 2005 ; Weislo, 2005) et aujourd'hui encore, la notion de socialité ne fait pas pleinement consensus, occasionnant un usage souvent confus des terminologies. Dans ce tapuscrit nous nous basons sur une conception large de la socialité basée sur la coopération. Dans cette perspective, sont considérées comme sociales toutes les espèces vivant en groupe et ayant recours à une communication réciproque de nature coopérative.

Au plus bas niveau de la socialité se trouvent les espèces solitaires. Elles incluent des individus vivant seuls et ne se regroupant qu'en période de reproduction. Chez ces espèces, il n'y a pas d'élevage de la progéniture. Dans certains contextes, ces animaux sont observés en nombre, mais ne présentent pas d'interactions réciproques. C'est le cas lors de la recherche de nourriture, où seule une ressource environnementale occasionne un rassemblement. Dans cette catégorie sont par exemple incluses les tortues (Schofield et al., 2006).

1. Grégarisme

L'organisation sociale la plus simple est le grégarisme, impliquant un regroupement entre plusieurs individus de la même espèce fondé sur des facteurs émanant de leurs congénères, autres que sexuels. Dans ce type de société, les relations interindividuelles se limitent à une synchronisation des activités du groupe (nutrition, sommeil, déplacement et fuite) conférant à chaque individu des avantages liés à l'acquisition des ressources ainsi qu'à la défense face à la prédation. Le grégarisme s'observe notamment chez les insectes comme les blattes, les criquets et les sauterelles, mais aussi chez les poissons et les oiseaux rassemblés en bancs lors des chasses ou des déplacements (Bell et al., 2007 ; Buhl et al. ; 2006 ; Hoare et al., 2004 ; Frommen et al. 2009 ; Ballerini et al., 2008).

Ce premier niveau d'organisation collective du comportement repose sur des systèmes de communication impliquant notamment des signaux chimiques, visuels, tactiles ou sonores (Bell et al., 1973 ; Burke et al., 1986 ; Parrish et Hamner, 1997). Ceux-ci entraînent chez les individus des modifications physiologiques et comportementales majeures conditionnant le passage de la phase solitaire à grégaire (Ernst et al., 2015).

2. Socialité

Le niveau supérieur d'organisation sociale implique des comportements parentaux de la part des adultes reproducteurs. Il en résulte un investissement en temps et en énergie pour assurer le bon développement de la progéniture et en accroître la probabilité de survie. A mesure que s'accroît la complexité des stratégies de coopération mises en œuvre dans la stratégie de soin parental, trois stades peuvent être distingués.

Stade subsocial. Les soins parentaux apparaissent dans leur forme la plus simple avec par exemple le soin porté aux œufs et occasionnellement aux jeunes, observé chez la forficule (Tallamy, 1984). D'autres arthropodes comme les mille-pattes polydesmidés construisent des nids pour leurs œufs et les scolopendres femelles les gardent entre leurs pattes jusqu'à l'éclosion (Zeh and Smith, 1985). Ce comportement parental parmi des espèces autrement non sociales est également observé chez les criquets et les coléoptères (Chaboo et al., 2014).

Stades colonial et communal. Le stade colonial caractérise les espèces pour lesquelles la cure parentale à lieu dans un site d'élevage commun à plusieurs reproducteurs, sans pour autant que ceux-ci ne coopèrent. Lorsque la coopération entre adultes apparaît, ces espèces sont qualifiées de communales (Aron et Passera, 2009). Les souris *Mus Musculus* présentent typiquement une organisation communale, avec des nidifications communes et de nombreux cas de soins maternels apportés à l'ensemble des petits, quels qu'en soient les géniteurs (Crowcroft, 1955 ; Bisazza, 1981 ; Jo Manning et al., 1995).

Stade eusocial primitif. A ce stade, les jeunes sont élevés communément et une spécialisation des tâches apparaît entre adultes. Certains se consacrent aux soins parentaux pendant que d'autres cherchent la nourriture pour l'ensemble du groupe. Ce type d'organisation est commun chez les oiseaux et les mammifères marins mais peu représenté chez les insectes. On l'observe parfois chez certaines espèces d'abeilles (Forbes et al., 2002). Chez les animaux sociaux, l'identification interindividuelle est rendue possible par des systèmes sensoriels et à des capacités cognitives sophistiquées.

3. Eusocialité

L'eusocialité, également appelée « vraie socialité », représente le niveau le plus complexe de socialité. Elle se définit par la coexistence de deux critères. Des comportements d'entraide à deux niveaux : les soins portés à la progéniture sont collectifs et le chevauchement d'au moins deux générations dans un même groupe permet aux descendants de participer aux soins des jeunes. Enfin, l'eusocialité se caractérise par une spécialisation extrême des tâches, marquée notamment par la fécondité exclusive de quelques individus (parfois un seul). Ce dernier critère entraîne la formation de castes aux fonctions strictement différenciées, et explique le qualificatif de « super-organisme » parfois attribué à de tels groupes, où chaque individu correspondrait à une cellule spécialisée dans une fonction particulière - reproduction, fourragement, circulation dans la colonie, soutien des jeunes individus (Hölldobler and Wilson, 2009). L'eusocialité est principalement observée chez certaines espèces d'insectes (e.g termites, abeilles et fourmis) (Yan et al., 2014). Deux espèces de mammifères (le rat-taupe nu et le rat-taupe de Damara) et une espèce de crustacé eusociales sont également connues à ce jour. (Jarvis et al., 1994 ; Duffy, 1996).

B. Valeur sélective de la vie en groupe

Notre compréhension des mécanismes de l'évolution a longtemps été dominée par une représentation attribuant à la compétition et à la rivalité interindividuelle une place centrale dans la sélection naturelle. Cependant, Darwin évoquait déjà l'importance de la coopération comme seconde force à l'œuvre dans ce processus. La coopération entre des entités biologiques initialement indépendantes constitue le fondement de transitions évolutives majeures vers des étapes de plus grande complexité organisationnelle : des répliqueurs indépendants aux chromosomes ; des procaryotes aux eucaryotes ; des cellules individuelles aux organismes multicellulaires et enfin, des individus aux sociétés (Szathmàry and Maynard Smith, 1995).

Le comportement social influence significativement la valeur adaptative des individus. La socialité apparaît lorsque les bénéfices liés à la vie en groupe sont plus importants que les coûts qui lui sont associés (Alexander, 1974 ; Krause and Ruxton, 2002). Ci-dessous nous passons en revue les principaux bénéfices permettant de comprendre pourquoi certaines espèces forment des groupes sociaux.

1. Recherche alimentaire

La coopération de plusieurs individus peut permettre l'accès à des ressources alimentaires plus abondantes en favorisant par exemple chez les espèces prédatrices, la capture de proies plus volumineuses ou très mobiles (Creel and Creel, 1995 ; MacNulty, 2014 ; Strübin et al., 2011). L'élaboration de stratégies collectives accroît l'efficacité de la chasse en permettant une économie d'énergie par unité de temps dédiée à la traque, une meilleure détection des proies ou encore leur encerclement afin d'en augmenter la concentration dans un espace réduit (Bednarz, 1988 ; Coulson and Coulson., 2013 ; Sutton et al., 2015 ; Benoit-Bird and Au, 2009). Le rôle de la recherche alimentaire coopérative dans la promotion de la socialité a été peu étudié chez le rongeur, bien que cette lignée inclue au moins deux exemples notables, les rat-taupes nus et de Darama, chez lesquels les membres du groupe coopèrent en creusant des galeries souterraines qui permettent de trouver de la nourriture (Faulkes and Bennett, 2013).

La transmission sociale d'informations relatives à la présence de ressources alimentaires ainsi qu'à leur qualité - comestibles vs. toxiques - participe également à une meilleure exploitation des ressources environnantes. Le « paradoxe de l'omnivore » (Rozin, 1976) décrit les motivations conflictuelles auxquelles sont soumis les rats lorsqu'ils sont confrontés à de la nourriture nouvelle pouvant être bénéfique ou dommageable. Les rats ont développé divers mécanismes de transmission sociale des préférences alimentaires permettant de diminuer les risques d'empoisonnement liés à l'ingestion de nourriture toxique. Ainsi, ces animaux sont plus susceptibles de goûter de nouveaux aliments s'ils en sentent l'odeur dans l'haleine d'un congénère en bonne santé - l'effet de démonstration (Berdoy and Drickamer, 2007 ; Galef and Bennett, 1995). Chez la souris, des transferts sociaux de préférence alimentaire sont également rapportés (Valsecchi and Galef, 1989) et varient en fonction du contexte social et notamment du degré de familiarité entre les individus, de leur sexe, ainsi que de la présence effective du démonstrateur ou seulement d'indices olfactifs contenus dans les selles (Forestier et al., 2018).

2. Défense face aux prédateurs

Vivre en présence de conspécifiques diminue souvent le risque de prédation en augmentant la probabilité de détection des menaces - *many eyes effect* - et en créant des opportunités de défense collective contre les prédateurs (Ebensperger, 2001). Chez de nombreuses espèces de rongeurs, cette détection accrue implique l'échange d'informations entre conspécifiques via des cris d'alarme et de vigilance (Shelley and Blumstein, 2005). Des comportements de « sentinelle » sont rapportés chez les suricates où un individu seul assure une

surveillance active des environs pendant que le reste du groupe s'occupe de chercher de la nourriture (Manser, 1999).

Le fait d'appartenir à un groupe constitué de nombreux congénères présente un avantage en termes de protection individuelle en augmentant la difficulté du choix de la proie à prendre en chasse - *effet de confusion* - et en diminuant la probabilité pour chaque individu d'être capturé - *effet de dilution* (Hamilton, 1971 ; Pulliam, 1973 ; Landeau and Terborh, 1986). Enfin, chez certaines espèces, la régulation de la synchronicité des cycles de reproduction participe à la réduction du taux de prédation des jeunes portées via un effet de dilution (voir discussion, Descamps, 2019).

3. Accès au partenaire sexuel

Les animaux qui vivent en groupes mixtes composés de plusieurs adultes reproducteurs ont une probabilité plus élevée de rencontre avec des partenaires sexuels que les individus solitaires. L'augmentation du nombre de partenaires potentiels permet un processus de sélection réciproque via des comparaisons entre les individus. Chez la souris, des conséquences adaptatives du choix du partenaire ont été rapportées (Drickamer et al., 2000 ; Drickamer et al., 2003 ; Gowaty et al., 2003). Les individus (mâle ou femelle) accouplés à un partenaire choisi présentent des taux de reproduction plus importants et une progéniture plus fiable (mortalité pre et post sevrage réduite, nidifications de meilleure qualité et occupation de plus grands territoires dans des espaces clôturés en plein air) que les reproducteurs n'ayant pas choisi leur partenaire.

4. Soins aux jeunes

Dans les systèmes d'élevage coopératifs, les membres du groupe contribuent collectivement aux soins portés à la progéniture d'autres individus. Ce comportement définit l'aloparentalité (Ginther and Snowdon, 2009). Des comportements alopARENTAUX sont observés chez les espèces eusociales, les oiseaux mais aussi de nombreux mammifères comme les singes callitrichidae, le renard et plusieurs espèces de rongeurs (Garner et al., 2016). Chez la souris, la nidification commune et les comportements alopARENTAUX sont fréquemment observés. L'aloparentalité peut être divisée en deux types de comportements : les soins directs, bénéficiant essentiellement aux jeunes, et les soins indirects, constituant un avantage pour l'ensemble du groupe. Parmi les premiers, nous trouvons l'alimentation, la surveillance et le toilettage des jeunes. Des exemples de soins indirects incluent la détection des prédateurs, la coopération dans la recherche de nourriture ainsi que des bénéfices en termes de thermorégulation liés à la nidification commune (Sayler and Salmon, 1971 ; Creel and Creel, 1991 ; Lukas and Clutton-Brock, 2012). Ces avantages sont particulièrement importants pour la survie de progénitures nidicoles nées sans défense et nécessitant des soins intensifs. L'élevage en commun réduit généralement le temps pendant lequel les petits sont laissés sans surveillance. Par exemple, les soins collectifs permettent à certains campagnols des prairies adultes de se nourrir tandis que d'autres restent auprès des jeunes

et les aident à maintenir un environnement thermique stable (Hayes and Solomon, 2006), ce qui contribue au développement plus rapide de la progéniture élevée en communauté (Hayes and Solomon, 2004).

5. Homéostasie et réduction des dépenses énergétiques.

Chez les mammifères, la vie en groupe peut favoriser l'homéostasie, qui désigne la capacité d'un organisme à maintenir ses fonctions physiologiques de base dans une gamme de valeurs typiques de l'espèce. Bien que tous les mammifères génèrent par leur propre métabolisme de la chaleur interne pour assurer leur thermorégulation, les caractéristiques qu'ils utilisent pour la conserver varient. Chez certaines espèces, le regroupement améliore la thermorégulation ; cette stratégie est observée chez de multiples espèces de rongeurs (McShea and Madison, 1984 ; Blumstein et al., 2004) et certaines espèces de chauves-souris des zones tempérées notamment en période d'hibernation (Kerth, 2008 ; Ebensperger, 2001). Enfin, la formation de groupes sociaux à géométries complexes (e.g formation en V et bancs de forme rectangulaire ou en diamant) permet de réduire les dépenses énergétiques lors des déplacements, comme rapporté chez les oiseaux migrateurs et les poissons (exploitations de vortex et de zones de dépressions au sein du groupe) (Weimerskirch, 2001 ; Marras, 2015).

C. Organisation sociale : dominance et hiérarchie

La définition de la dominance sociale varie selon les auteurs. Dans le domaine de la psychologie de la personnalité, Schutz (1958) a d'abord décrit les caractéristiques humaines de la dominance comme une dimension de la personnalité interpersonnelle en utilisant le terme « contrôle », qui peut être défini comme la tendance à contrôler ou à être contrôlé. De manière similaire, d'autres chercheurs ont décrit la dominance comme motivation à contrôler (Ellyson and Dovidio, 1985 ; Dépret and Fiske, 1993 ; Berger, 2008). Dans ces études, la dominance est définie comme un trait de personnalité qui implique une motivation à contrôler les autres, la perception de soi-même comme contrôlant les autres et / ou une expression comportementale résultant de cette motivation ou de cette perception (pour une revue, voir Hall et al., 2005).

Dans le domaine psychologique de l'émotion, la dominance est une variable incluse dans la définition de l'émotion. Par exemple, Mehrabian a proposé un modèle de tempérament dans lequel l'émotion humaine peut être décrite à l'aide d'un modèle tridimensionnel incluant Plaisir-Déplacement, Éveil-Calme et Dominance-Soumission (théorie de la PAD -Plaisir, Activation et Dominance-, Mehrabian, 1996 ; Russell and Mehrabian, 1977). Cet auteur décrit également la dominance comme l'une des principales caractéristiques utilisées pour évaluer ses propres états émotionnels. Dans la théorie de la PAD, l'axe Dominance-Soumission définit un continuum allant d'un sentiment de contrôle et d'influence sur son environnement et les autres à un sentiment d'être contrôlé ou influencé par son environnement et autrui. Cette définition est similaire à celle de la psychologie de la personnalité. Ainsi, dans l'évaluation des traits de personnalité et des émotions, la dominance est souvent associée au concept de contrôle. Chez l'animal, cette capacité de contrôler son environnement peut

être évaluée en observant et en comparant les performances des individus sur la base de leur rangs sociaux respectifs, et notamment dans le cadre de contextes compétitifs que je présenterai en détail dans la suite de ce chapitre (p16) (Bekoff, 1977 ; Zumpe and Michael, 1986 ; Santos et al., 2012).

Chez l'humain, deux types de personnalités dominantes ont été identifiés : l'un correspond à la *dominance de type sociale* et l'autre à la *dominance agressive*. Les individus du premier type s'appuient sur le raisonnement pour persuader les autres alors que les seconds recourent à l'agression, la menace, la tromperie et la flatterie. En dépit des différences stratégiques, ces deux types sont caractérisés par une motivation à contrôler son entourage ainsi qu'à identifier les relations hiérarchiques existantes afin d'y parvenir au mieux (Cook et al., 2014).

Le concept de dominance se développe autour de 10 mois d'âge, précédant ainsi l'acquisition du langage, et se traduit par la capacité de distinguer le statut de dominance entre deux agents en fonction de leur taille corporelle (Thomsen et al., 2011). A 15 mois, l'enfant est en mesure d'inférer si un individu est dominant ou non en fonction de ses expériences subjectives passées (Mascaro and Csibra, 2012). Ainsi, dans les sociétés humaines, la perception de la dominance repose sur l'intégration de facteurs physiques simples telle que la taille corporelle, mais également sur l'apprentissage au cours d'interactions sociales directes ou observées chez des tiers qui, dans le cadre de normes sociales, aboutit à la formation conceptuelle de la dominance et de la hiérarchie sociale. Enfin, chez l'humain, la hiérarchie sociale de dominance implique l'apprentissage de normes sociales implicites qui guident le comportement en fonction des rapports de dominance (Cummins, 2000).

La hiérarchie sociale est une forme d'expression de la dominance observée au sein de nombreuses espèces animales, allant des poissons aux primates, et développant des systèmes de vie collectifs (Paz-Y-Mino et al., 2004 ; Grosenick et al., 2007 ; Byrne and Bates, 2010). La hiérarchie sociale influence plusieurs aspects du comportement, notamment l'acquisition et la sélection des ressources (alimentaires, sexuelles, territoriales etc.) et, chez certaines espèces, des spécificités morphologiques sont associées au rang hiérarchique à l'intérieur du groupe. Par exemple, le développement des joues chez le mâle orang-outan dépend de son statut social et constitue un signal pour les femelles qui expriment une préférence marquée pour les mâles ayant développé de larges joues (Mackinnon, 1974 ; Kuze et al., 2005). Cependant, les changements induits par le rang social ne se limitent pas à l'apparence physique et un certain nombre de signaux sociaux liés à la dominance influencent l'activité des systèmes cérébraux (Sapolsky, 2005).

II. Sociabilité chez *Mus Musculus Domesticus*

La souris est un modèle de choix pour les généticiens et *Mus Domesticus* a été en 2002, après *Homo Sapiens*, la deuxième espèce dont le génome a été entièrement séquencé (International Mouse Genome Sequencing Consortium 2002). Les avantages de ce modèle sont en effet multiples. La souris présente des cycles de reproduction et de développement rapides, une forte homologie génétique à l'humain (99%) ainsi que des structures cérébrales présentant un certain degré de conservation fonctionnelle et anatomique. De plus, de nombreux outils permettent aujourd'hui de modifier des gènes d'intérêt de façon extrêmement précise rendant possible l'étude de leur implication dans la régulation de mécanismes physiologiques complexes liés aux maladies et aux comportements (Perlman, 2016).

Les données moléculaires suggèrent que les humains et les rongeurs ont eu un ancêtre commun il y a environ 75 millions d'années et que l'espèce *Mus Musculus* est apparue à l'ère pléistocène il y a 500 000 ans (Adkins et al., 2001). Un désaccord perdure concernant la classification de *Mus Domesticus* en tant qu'espèce distincte ou de sous espèce de *Mus Musculus* (Boursot, 1993). Les observations archéologiques indiquent que les souris domestiques manifestaient probablement une flexibilité sociale et comportementale leur ayant permis d'initier leur cohabitation avec l'Homme il y a au moins 10 000 ans (Auffray et al., 1988). Cette grande adaptabilité pourrait expliquer la large dispersion de *Mus Domesticus* à travers le monde. Cet animal nocturne occupe toutes les formes d'habitat humain, des bâtiments de grandes agglomérations aux hangars agricoles, en passant par les entrepôts et même les refuges de haute altitude. Si l'environnement et les conditions sont favorables, les souris peuvent se reproduire presque toute l'année, bien qu'un faible ralentissement soit observé en hiver (Berry, 1992).

A. Structure du groupe

Dans leur habitat naturel, les souris sont des animaux grégaires et présentent une organisation sociale flexible qui varie avec leur densité de concentration, la répartition des ressources alimentaires et les contraintes physiques du territoire qu'elles occupent. De manière générale, les souris évoluant dans de vastes espaces naturels, où les ressources sont rares et largement distribuées, sont moins territoriales et adoptent un mode de vie sédentaire seulement en période de reproduction et d'élevage de la progéniture (Chambers, 2000). Chez les souris commensales de l'humain, les individus forment de petits groupes sociaux comprenant 4 à 8 individus (parfois plus de 50), généralement composés d'un mâle dominant, de quelques femelles adultes reproductrices avec leurs progénitures et d'individus subordonnés des deux sexes vivant sur un territoire exclusif (Hurst, 1987 ; Bronson, 1979 ; Rolland, 2003).

B. Dynamique sociale

1. Polygamie, conflit intergénérationnel

Cette espèce est caractérisée par un système de reproduction polygame et présente, dans son habitat naturel, un paterne de dispersion plus marqué chez les mâles qui émigrent plus jeunes et plus loin que les femelles (Drickamer et al., 2003 ; Berdoy and Drickamer, 2007). Chez la souris captive, cette tendance se traduit par un taux de dispersion des mâles plus important que celui des femelles. Les jeunes mâles se dispersent généralement sous la pression des adultes (agression des mâles territoriaux envers les jeunes mâles, y compris issus de leur propre progéniture, et pouvant entraîner la mort). Lorsque le mâle dominant échoue à expulser les jeunes, il peut lui-même être contraint d'abandonner tout ou partie du territoire (Gerlach, 1990). Dans leur milieu naturel, les jeunes femelles sont généralement philopatriques (c'est-à-dire qu'elles restent ou tendent à revenir à l'endroit de leur naissance pour se reproduire) bien qu'à l'âge adulte, elles tendent à quitter le groupe dans les mêmes proportions que les mâles. En captivité, cette dispersion est moins fréquente et liée à leur incapacité à se reproduire lorsqu'elles naissent dans une population à forte densité (Gerlach, 1990 ; Berdoy and Drickamer, 2007). Ainsi, une inhibition de la reproduction due à une densité de population élevée a été rapportée chez des souris de laboratoire femelles (Christian and Lemunyan, 1958). Chez différentes espèces de rongeurs, les phéromones contenues dans l'urine de femelles déjà engagées dans la reproduction peuvent en effet entraîner la suppression du comportement reproducteur des jeunes femelles en retardant la maturation sexuelle et en inhibant les cycles œstraux (Bronson, 1979 ; Haigh et al., 1988).

2. Marquage territorial

Les mâles dominants et les femelles reproductrices défendent leurs territoires contre les intrus potentiels (Rowe and Redfern, 1969 ; Hurst, 1990a, 1990b, 1990c). Les mâles territoriaux passent la plupart de leur temps sur leur propre territoire et défendent l'accès aux femelles et aux autres ressources. Ils sont particulièrement intolérants envers les autres mâles non familiers (Bronson, 1979 ; Crowcroft and Rowe, 1963 ; Palanza et al., 1996). Leur succès à exclure les intrus et leur tolérance à l'égard des mâles subalternes vivant au sein du groupe social varie grandement et dépend d'autres éléments comme la structure physique de l'habitat ou la densité de la population (Reimer et Petras, 1967 ; Hurst, 1987 ; Drickamer et al., 2000). Le marquage olfactif urinaire est utilisé par les souris mâles afin de délimiter leur territoire (Humphries et al., 1999 ; Ralls, 1971). Le dépôt de marquages et de contre-marquages constitue une composante importante de la signalisation de la dominance entre mâles et influence la probabilité de déclenchement d'interactions agressives entre eux (Hurst, 1993 ; Mugford and Nowell, 1970). Chez les souris mâles, le dépôt d'odeurs fraîches participe à la capacité de son émetteur de dominer une zone et de maintenir le territoire contre d'autres mâles intrus (Rich and Hurst, 1999 ; Jones and Nowell, 1973, 1989). Ainsi, les individus mâles dominants déposent plus de marques d'urine que leurs conspécifiques subordonnés de sorte que le nombre de marquages peut prédire à la fois les scores d'agression et le statut de dominance sociale des souris (Desjardins et al., 1973 ; Hurst, 1990b). De manière

cohérente, les individus subordonnés présentent à l'inverse, une suppression de ce type de signalisation agoniste leur permettant de réduire la probabilité d'être détectés et d'être attaqué par un mâle dominant (Desjardins et al., 1973).

3. Accouplement et dominance

Les souris domestiques femelles affichent des préférences sexuelles pour les mâles dominants et rivalisent avec les autres femelles pour accéder aux partenaires et autres ressources (*i.e.* ressources alimentaires et sites de nidification) (Drickamer, 1992). La fréquence des comportements agonistes entre femelles est faible par rapport à la fréquence des agressions mâle-mâle, et croît souvent dans des contextes spécifiques liés à la grossesse et à la lactation (Hurst, 1987 ; Brain et Parmigiani, 1990). La coopération entre femelles est observée dans le développement de systèmes communs de nidification et d'allaitement et plus généralement dans l'administration des soins aux jeunes, la thermorégulation sociale ou la défense des petits. L'exemple le plus flagrant de coopération dans cette espèce est le cas où deux femelles (ou, rarement, plus) partagent leur portée dans un nid commun et s'occupent indifféremment de tous les petits présents dans le nid (revu par König and Lindholm, 2012). Cette association permet un meilleur succès reproductif, notamment en limitant l'infanticide et en améliorant la croissance de la portée grâce à l'augmentation de la production de lait des femelles (König, 1989 ; Jo Manning et al., 1995 ; Wilkinson and Baker, 1988).

Enfin, les interactions mâle-femelles sont également caractérisées par des comportements agonistes peu fréquents (pour revue, Hurst, 1990c). Le lien mâle-femelle dans un groupe social est assez faible dans cette espèce et plusieurs observations comportementales indiquent que les souris domestiques femelles sont polyandriques bien que s'accouplant préférentiellement avec les mâles dominants (Rolland et al., 2003). La fréquence des accouplements multiples a été estimée à 45-70 % et la paternité mixte chez les portées de populations naturelles de souris domestiques s'est avérée être d'environ 23 % (Thonhauser et al., 2014 ; Dean et al., 2006).

C. Hiérarchie et comportements sociaux chez les souris en laboratoire

1. Mesure de la hiérarchie sociale

Chez la souris sauvages, les hiérarchies sociales se développent dans des conditions de haute densité de population, et participe à la diminution des agressions directes entre individus en augmentant la tolérance sociale (Anderson, 1961). En laboratoire, la mesure de la hiérarchie sociale chez le rongeur peut être évaluée de différentes manières. Une première méthode consiste à observer les animaux dans leurs cages et à mesurer l'occurrence des interactions agressives, dont la fréquence augmente par exemple lorsque les animaux sont transférés dans une nouvelle cage. Le nombre de morsures, d'attaques, de postures de soumissions peut être quantifié afin d'inférer des relations de dominance entre les membres du groupe. De nouveaux systèmes

automatisés permettent de mesurer ces comportements sociaux, notamment au sein de larges groupes de rongeurs placés dans des environnements complexes et permettent d'enrichir cette approche (Shemesh et al., 2013 ; Weissbrod et al., 2013 ; Torquet et al., 2018).

Une autre manière de mesurer la dominance sociale repose sur le test de préséance dans un tube (Lindzey et al., 1961). Dans ce paradigme, les souris sont placées par paires, face à face, dans un tube étroit qui ne permet pas aux animaux de se croiser par chevauchement, ni de se retourner. Un animal est ainsi contraint de quitter le tube à reculons afin de céder le passage au second. Le premier individu est alors considéré comme étant le perdant de cette rencontre et, par extension, de rang social inférieur, alors que le second est considéré comme le vainqueur et de rang supérieur. Dans sa version originale, le test prévoyait une récompense alimentaire afin de motiver les animaux à s'engager dans une « lutte » de poussées à l'intérieur du tube. Les études menées ces dernières années ont cependant montré que cette variable n'est pas nécessaire pour obtenir, via ce test, des classements hiérarchiques stables, transitifs et corrélés à d'autres mesures de la dominance sociale classiquement utilisées chez le rongeur (Wang et al., 2011 ; Larrieu et al., 2017) (Figure 1).

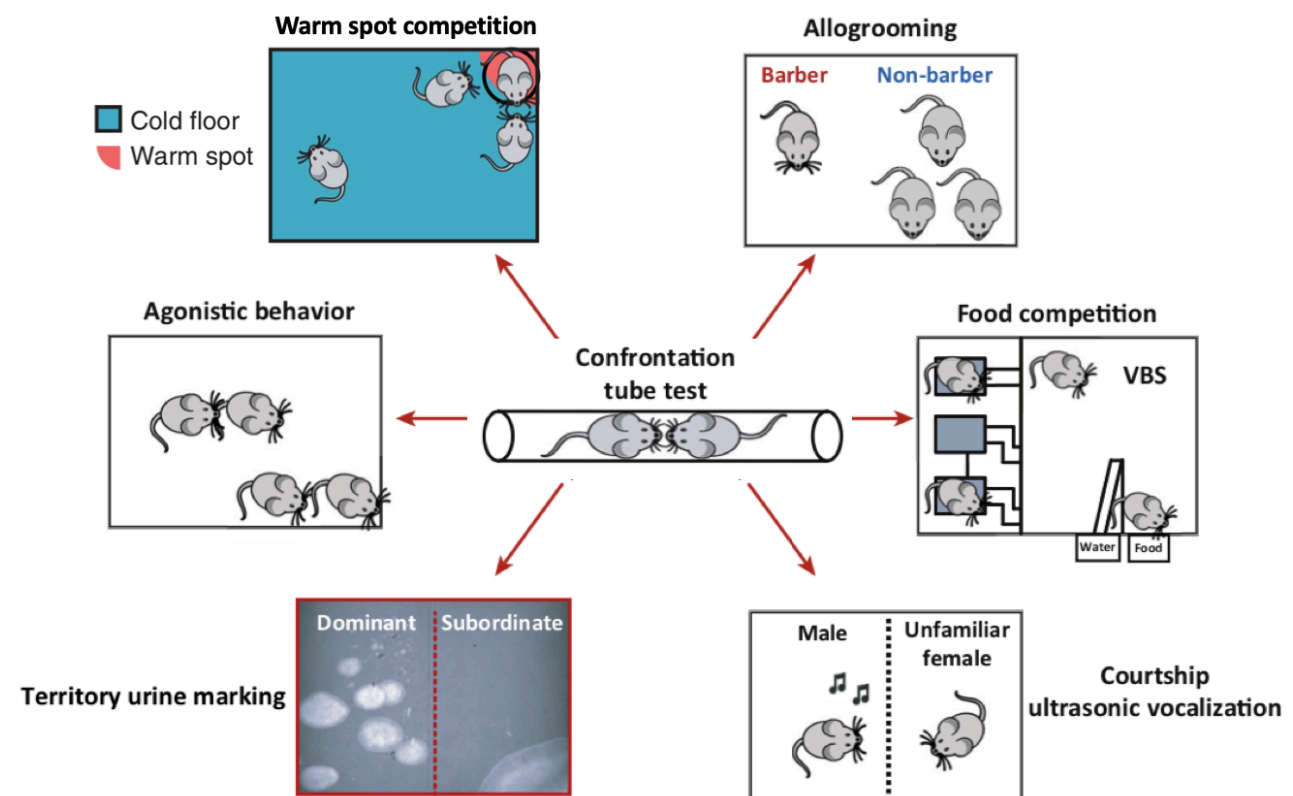


Figure 1. La dominance sociale mesurée par le test de préséance dans le tube corrèle avec d'autres comportements classiquement associés à la dominance chez le rongeur.

Le classement hiérarchique dans le tube prédit d'autres comportements de dominance : compétition pour des ressources limitées, comportement de cour, marquage urinaire territorial, interactions antagonistes, accès prioritaire à un espace gratifiant, et barbering. Abréviations : VBS, Visible burrow system (d'après Wang et al., 2014 ; Zhou et al., 2018).

Des corrélations ont ainsi été rapportées entre le classement dans le tube et « l'effet Dalila ». L'effet Dalila décrit le comportement régulièrement observé parmi les souris de laboratoire chez lesquelles un individu (désigné comme *barbier*) épile (*barbering*) les poils et arrache les moustaches de ses conspécifiques. Ainsi il a été montré que le barbier est généralement l'individu présentant le plus haut rang dans le test du tube (Wang et al., 2011 ; Kalueff et al., 2006 ; Strozik and Festing, 1981).

Les mâles dominants dans le tube montrent également une probabilité plus élevée de courtiser une femelle. Les vocalisations ultrasoniques d'une fréquence de 70 kHz sont caractéristiques du comportement de cour chez le mâle et ont été associées à la motivation sexuelle (Nyby et al., 1976 ; Whitney et al., 1974 ; White et al., 1998). Les dominants dans le tube émettent, en présence d'une femelle, un plus grand nombre de vocalisation que les individus subordonnés n'en présentant presque aucune dans ce contexte (Wang et al., 2011 ; Nyby et al., 1976). Ces études reposent cependant sur des animaux sans expérience sexuelle préalable placés dans un environnement nouveau au moment du test. Ainsi, par contraste avec ces résultats, lorsque des mâles sexuellement expérimentés sont testés à tour de rôle en présence d'une femelle dans leur cage de résidence, ce sont les animaux subordonnés qui émettent davantage de vocalisations. Ce résultat n'est toutefois observé que lorsque ces animaux sont testés avant leurs binômes de rang supérieur suggérant que les dépôts urinaires laissés par les dominants au moment de l'interaction avec la femelle pourraient produire une inhibition des vocalisations des subordonnés testés successivement (D'amato, 1991). Ces résultats suggèrent que le contexte social, et notamment les rapports de dominance, ainsi que l'expérience sexuelle des mâles conditionnent les comportements de cour chez la souris. Le statut social de cette dernière étude ayant été attribué sur la base de critères liés aux comportements antagonistes, il serait intéressant d'évaluer l'influence de telles variables chez des animaux hiérarchisés via l'utilisation du test de préséance dans le tube.

Le marquage urinaire est un moyen classique de communication sociale chez de nombreux mammifères. Chez ces espèces, les indices chimiques contenus dans l'urine constituent le support de messages sociaux relatifs à la délimitation territoriale et au statut social (Ralls, 1971). Desjardins (1973) a ainsi montré que des paires de souris mâles élevées isolément montrent, pendant les 10 premières heures suivant leur regroupement, des libérations d'urine dont les niveaux corrélerent avec leur statut de dominance. En effet, alors que les vessies des individus les plus agressifs (dominants) ne contiennent plus ou peu d'urine à l'issue de cette période, des quantités jusqu'à vingt fois supérieures ont été mesurées dans les vessies de leurs binômes subordonnés. L'auteur montre également que des mâles isolés hébergés de part et d'autre d'une paroi transparente et perforée (permettant la communication olfactive, visuelle, tactile et auditive) montrent des profils de marquage urinaire de leur territoire respectif associés à leurs statuts sociaux, uniquement après que ceux-ci aient été établis. Ainsi, l'auteur rapporte que les mâles dominants procèdent à un marquage continue de l'ensemble de leur territoire avec une fréquence de dépôt urinaire élevée (> 1000 marques par jour), en contraste avec les individus subordonnés ne marquant que deux à quatre zones de leur territoire, préférentiellement dans les angles. Notons que les différentes quantités d'urine déposées en fonction du rang ne sont pas attribuables à des niveaux d'hydratation différentiels entre les animaux. En effet, dans une expérience successive ou chaque animal est

injecté avec la même quantité de solution radioactive, il apparaît, au terme des deux premières heures suivant l'injection, que les dominants ont évacué 77% de la solution contre seulement 37% pour les subordonnés pendant le même intervalle. Cette relation entre le marquage urinaire du territoire et le statut de dominance est moins apparent parmi les animaux vivant en groupe, peut-être parce que le niveau d'agressivité est bas parmi les groupes hiérarchiquement stables. Néanmoins, des tendances ont également été rapportées chez des animaux dominants dans le tube, confrontés à un protocole de marquage de part et d'autre d'une paroi, similaire à celui décrit plus haut. Ces animaux urinent tendanciellement davantage et plus proche de la paroi que leurs conspécifiques de rang inférieur (Wang et al., 2011 ; Larrieu et al., 2017).

D'autres tests de la dominance chez le rongeur reposent sur l'accès prioritaire aux ressources, la division du travail ou encore l'expression de comportements agonistes. Dans une adaptation du système de terrier visible (visible burrow system, VBS), l'accès à l'eau et à la nourriture est restreint par un couloir étroit ne permettant pas le passage de plusieurs animaux en même temps. Dans ce contexte compétitif où il est attendu que l'animal dominant ait un accès prioritaire aux ressources, les variations de poids indiquent le rang social de chaque animal (Blanchard and Blanchard, 1989 ; Arakawa et al., 2007). Ainsi, la dominance dans le VBS corrèle avec le statut dans le test du tube (Wang et al., 2011). La dominance sociale peut également être évaluée dans des tests de compétition pour accéder à de la nourriture très appréciée de l'animal ou pour de l'eau de boisson, éventuellement après une période de privation. La dominance est alors mesurée en fonction des postures adoptées par chaque compétiteur (comportements de dominance vs. défensifs) ainsi que leur consommation totale à l'issue du test (Merlot et al., 2004 ; Timmer et al., 2010 ; Lozano-Montes et al., 2019). Une variante des tests de compétitivité classiquement utilisés (nourriture, boisson et partenaire sexuelle) a récemment été développée en se basant sur la répulsion naturelle des souris à l'égard d'une surface glacée et leur préférence pour une surface tiède dans ce contexte. Le test du *warm spot* consiste à mesurer le nombre d'accès et le temps d'occupation total d'un espace chauffé pour chaque animal, considérant un haut score de monopolisation comme un indice de dominance. Ce test mime ainsi la compétition naturelle à laquelle se livrent les animaux sociaux dans le cadre d'un environnement aux ressources limitées et où le dominant produit un effort décisif lui permettant d'occuper un territoire désirable.

Des comportements agonistiques sont fréquemment observés entre les membres d'une colonie après son transfert dans une cage déjà souillée par un autre groupe, vraisemblablement comme moyen de revendiquer un territoire dans un nouvel environnement (Wang et al., 2011). Un nombre plus important de tels comportements (principalement des chasses, très rarement des attaques) a été associé aux animaux de plus haut rang dans le tube. Cependant, la corrélation entre dominance sociale et agressivité fait aujourd'hui controverse.

2. Dominance et agressivité

La dominance peut être considérée comme une capacité individuelle à prévaloir dans les situations de conflits ou comme une qualité relationnelle marquée par une forte tendance aux interactions antagonistes (Hand, 1986 ; Dewsbury, 1981 ; Bernstein et al., 1981). Dans les années 1970-1980, de vifs débats ont eu lieu autour du concept de dominance sociale et de son utilité pour décrire le comportement animal et humain, certains allant même jusqu'à en nier l'existence (par exemple, Bernstein et al., 1981 ; Drews, 1993). Une grande partie de la confusion est née du fait que les résultats de différents paradigmes comportementaux visant à mesurer la dominance sociale ne concordent pas toujours avec les mesures de comportements agressifs. Historiquement, ces deux phénotypes ont été intimement liés dans les études éthologiques (Rushen, 1982 ; Poirier, 1970 ; Rose et al., 1971). Cependant, des observations divergentes ont également été rapportées : par exemple, les poissons paradisiaques de statut sociaux différents ne montrent pas des niveaux d'agressivité significativement différents (Francis, 1984). De même, le niveau d'agressivité des poulets contre un panel d'opposants standards ne correspond pas à leur rang hiérarchique (Wood-Gush, 1971). Enfin, chez les singes rhésus, le score de dominance agressive n'apparaît pas lié à la compétition pour les femelles (Wilson and Vessey, 1968). La capacité à former des coalitions et des alliances est parfois plus importante que l'agression pour déterminer le statut social (notamment dominant) chez les singes (Hemelrijk and Steinhauser, 2007).

Les tests d'agressivité chez le rongeur classiquement utilisés en laboratoire incluent le modèle du résident-intrus (resident-intruder, RI), dans lequel un intrus non familial, sélectionné pour sa faible agressivité, est inséré dans la cage de la souris expérimentale, ainsi que le paradigme gagnant-perdant, dans lequel deux souris précédemment isolées établissent des contacts sensoriels au travers d'un séparateur transparent et perforé, qui est retiré régulièrement afin de permettre des contacts physiques directs (Paul et al., 2011 ; Krishnan et al., 2007 ; Mooney et al., 2014). Dans de tels tests d'établissement hiérarchique, la corrélation entre l'agressivité et le rang social dans le tube n'est pas toujours observée. Lorsqu'elles sont laissées au repos dans leur cage (*i.e.* absence de tests comportementaux), les souris d'une colonie hiérarchiquement stable manifestent peu de comportements agressifs entre elles, confirmant l'hypothèse du rôle inhibiteur de la hiérarchie sur l'agressivité (Francis, 1984). En revanche, lorsqu'elles sont soumises à un protocole de RI, des comportements agressifs apparaissent. Cependant, les souris de rang supérieur dans le test du tube ne sont pas les plus agressives de leur groupe (Benton et al., 1980). D'autres résultats montrent que la dominance dans le tube est négativement corrélée à des tests de compétition pour accéder à de la nourriture ou à des tests d'agression directes (Lindzey and Winston, 1966). Enfin, il a été montré que l'administration de (-) Δ^9 -trans-tétrahydrocannabinol (THC) chez des rats réduit les comportements d'attaques et de menaces, mais augmentent les probabilités de victoire dans le tube (Masur et al., 1971). Cette dissociation des effets produits sur le test du tube et l'agressivité peut suggérer que l'administration de THC influence des facteurs non liés à la dominance mais qui influencent en dernier recours la performance dans le tube, ou bien qu'il existe une distinction entre agression et dominance.

Même si l'agressivité peut être nécessaire dans les premières phases de l'établissement hiérarchique, elle pourrait toutefois s'avérer contre-productive et nuisible à la pérennité du groupe. Aussi, une hiérarchie stable a pour fonction première de supprimer les agressions directes à l'intérieur du groupe et d'accroître la tolérance sociale (Francis, 1984). La décision d'adopter un comportement agressif est probablement le résultat d'une analyse coûts-avantages qui dépend du contexte social, nécessite une régulation corticale et n'est pas nécessairement limitée aux individus socialement dominants.

Chapitre II

La voie mésocorticolimbique

Dans le chapitre précédent nous avons vu que la socialité est largement diffusée au sein de nombreuses espèces animales pour lesquelles elle constitue un avantage adaptatif. La vie en communauté permet notamment un meilleur accès aux ressources alimentaires, une défense plus efficace face aux prédateurs et facilite l'accès aux partenaires sexuels tout en améliorant la qualité des soins portés aux jeunes. Nous avons vu que le concept de dominance, bien que complexe et éventuellement protéiforme (*i.e.* dominance agressive vs. dominance sociale), se fonde sur la notion de contrôle d'un individu sur un ou plusieurs de ses congénères. Une résultante des rapports de dominance est l'établissement de hiérarchies stables influençant de nombreux comportements, notamment dans des contextes de compétition bien que la dominance ne soit pas systématiquement associée à l'agressivité (voir discussion p22). Le développement de tests comportementaux permet aujourd'hui l'identification des rangs sociaux chez les souris de laboratoire et l'étude de leurs conséquences sur les phénotypes individuels dans des conditions standardisées.

De nombreuses recherches ont eu pour but d'identifier les réseaux cérébraux impliqués dans les comportements sociaux, et plus spécifiquement dans la régulation des comportements liés aux rapports de dominance. Dans ce chapitre je vais vous décrire certains de ces circuits en me focalisant particulièrement sur les travaux réalisés chez les mammifères bien que ces systèmes apparaissent relativement conservés parmi d'autres classes animales (notamment chez les oiseaux et les reptiles). Après une rapide présentation des différents circuits ayant été impliqués dans le réseau de la prise de décision sociale, je me concentrerai sur le système mésocorticolimbique sur lequel ont porté mes principaux travaux de thèse.

I. Le réseau de la prise de décision sociale

La sociabilité repose sur la capacité des individus à détecter, évaluer et répondre aux états émotionnels des autres membres de leur groupe. La communication se fonde sur la transmission d'affects et d'émotions au moyen d'une constellation de gestes, de vocalisations et de signaux chimiques qu'un observateur (récepteur de ces messages) doit être en mesure d'intégrer en fonction de facteurs environnementaux et de ses propres états internes. De cette intégration résulte, pour l'observateur, la possibilité de sélectionner une réponse comportementale au travers d'un processus appelé la *prise de décision sociale* (social decision-making).

L'étude des mammifères a permis l'identification de deux circuits de première importance dans ce contexte, l'un constituant le support des comportements sociaux (réseau des comportements sociaux), l'autre permettant de renforcer le premier en fonction de l'expérience vécue (système mésocorticolimbique) (Figure 2). Ensemble ces circuits forment le *réseau de la prise de décision sociale*, un système de structures cérébrales et neurochimiques conservées parmi les espèces (mammifères, reptiles, amphibiens, oiseaux) et qui constituent les médiateurs proximaux de la plupart des comportements sociaux.

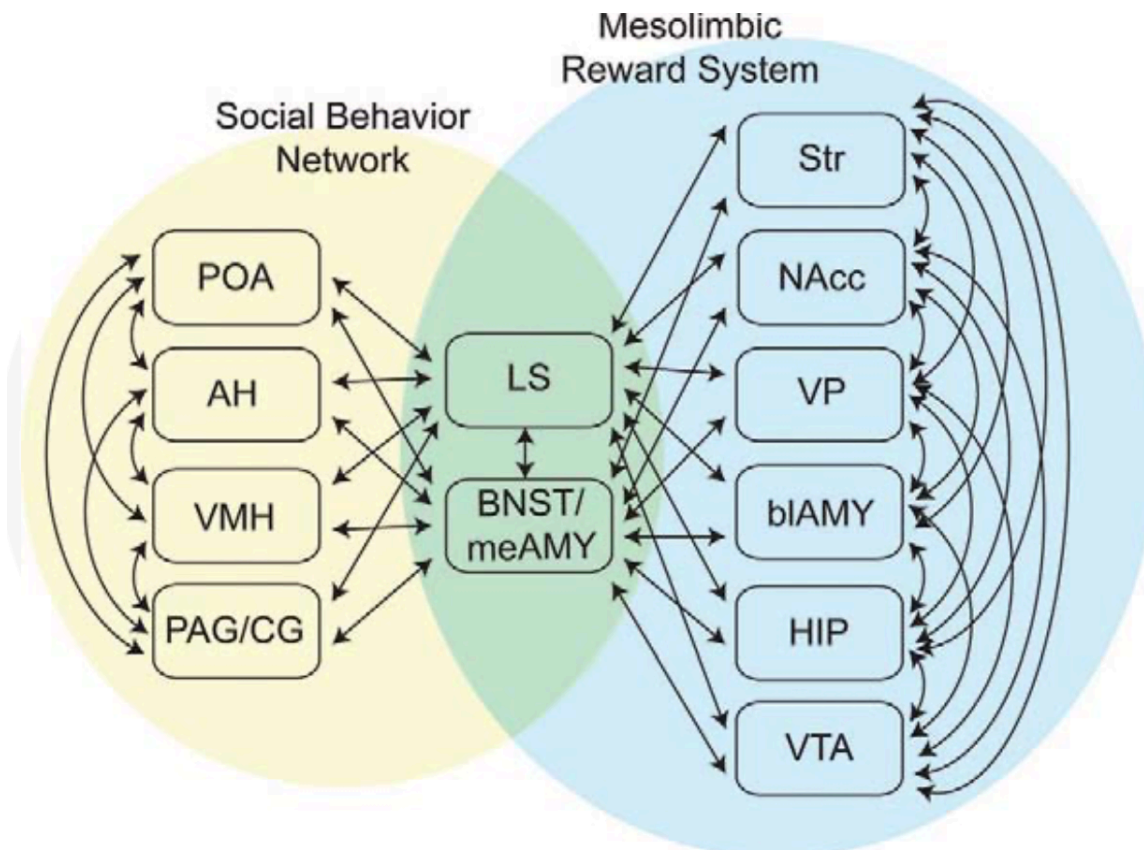


Figure 2. Nœuds interactifs des réseaux régulant la prise de décision sociale.

Les régions cérébrales du réseau des comportements sociaux (jaune), le système de récompense mésolimbique (bleu), ainsi que les régions cérébrales impliquées dans les deux systèmes (vert), sont représentés. Les flèches indiquent les connexions anatomiques entre ces régions cérébrales au sein de chaque système chez les mammifères. AH, hypothalamus antérieur ; BLA, amygdale basolatérale ; BNST / MeA, noyau du lit de la stria terminalis / amygdale médiale ; HIP, hippocampe ; LS, septum latéral ; NAcc, noyau accumbens ; PAG, substance grise périaqueducatale ; POA, aire pré-optique ; Str, striatum ; VMH, hypothalamus ventromédian ; VP, pallidum ventral ; VTA, aire tegmentale ventrale (O'Connell and Hofmann, 2011).

A. Le réseau cérébral social

L'étude chez le rongeur des structures cérébrales impliquées dans la réalisation des comportements sociaux a conduit à l'identification d'un circuit appelé *le réseau des comportements sociaux* (social behavior network, SBN) (Newman, 1999). Des travaux ont montré la conservation de ce SBN chez les reptiles, les oiseaux et les

poissons par identification des homologies structurelles et fonctionnelles entre ces différentes classes de vertébrés (Crews, 2003 ; Goodson, 2005 ; O’Connell and Hofmann, 2012). Par définition, les structures définissant le SBN, en plus d’être impliquées dans la régulation de multiples comportements sociaux, sont réciproquement connectées et contiennent des récepteurs stéroïdiens aux hormones sexuelles (O’Connell and Hofmann, 2011). Ce système inclue le septum latéral (SL), l’aire préoptique de l’hypothalamus (APO), l’hypothalamus ventromédian (VMH) et antérieur (HA), la substance grise périaqueducale et centrale (PAG/CG), l’amygdale médiane (MeA) et le noyau du lit de la strie terminale (BNST).

Chacune de ses structures a en effet été impliquée dans la régulation de comportements reproductifs ou agressifs. Chez les rongeurs, le rôle central de la portion médiane de l’APO a ainsi été démontré dans l’orchestration des comportements sexuels mâles (Hull, 2007). Une lésion de cette structure entraîne une altération sévère et durable du comportement copulatoire, en diminuant la motivation à interagir et à poursuivre une partenaire sexuelle. A l’inverse, une stimulation de cette zone facilite l’initiation de comportements sexuels et suffit au déclenchement du réflexe urethrogénital. De la même façon, suite aux travaux pionniers de Pfaff et Sakuma (1979) ayant permis l’identification des circuits de la lordose (courbure réflexe de la colonne vertébrale de la femelle permettant la copulation), il a été montré que ce réseau régule également le comportement sexuel chez la femelle, avec un rôle central pour le VMH (Malsbury, 1977). Enfin, l’implication de plusieurs régions du SBN dans la régulation des comportements de soins aux jeunes a été particulièrement étudiée chez la femelle, et un nombre croissant de recherches tendent à explorer les bases neurales des soins paternels chez les espèces bi-parentales (de Jong, 2009). Le fonctionnement intégré de ce circuit dans la régulation des comportements agressifs a également été mis en évidence. Par exemple, la stimulation de l’hypothalamus entraîne une réponse agressive plus importante lorsque d’autres régions de ce circuit (BNST, SL et MeA) sont activées simultanément (Halász et al., 2002). De même, le PAG constitue une autre structure de modulation des comportements agressifs agissant de concert avec le reste de ce réseau (Siegel and Shaikh, 1997).

De nombreuses études ont démontré que le SBN fonctionne comme un circuit intégré au sein duquel les comportements sociaux spécifiques ne dépendent pas d’une structure propre, mais découlent plutôt d’un schéma d’activité unique entre les différents relais du réseau, et qui se produit en réponse à certains stimuli sociaux. En accord avec cette approche, des observations récentes illustrent comment différents schémas d’activité au sein du SBN peuvent donner lieu à un vaste répertoire de comportements sociaux. Par exemple, l’intensité de la stimulation des neurones dans la portion postérieure dorsale de la MeA détermine l’expression de comportements sociaux allant du toilettage d’un pair ou d’un comportement de montée pour de faibles stimulations, à des attaques robustes de conspécifiques des deux sexes, mais aussi d’objets inanimés, lors de stimulations intenses (Hong et al., 2014). Il est intéressant de noter que pour un même niveau d’activation, certains mâles présentent un comportement de montée, alors que d’autres procèdent à un toilettage social, illustrant comment, pour une activité similaire au sein d’une population neuronale donnée, un schéma

d'activité distinct au sein de ce réseau peut induire des comportements spécifiques d'un individu à l'autre. De même, la puissance d'activation neuronale du MeA au cours d'une interaction sociale varie selon le sexe du conspécifique (Yao et al., 2017). Un phénomène similaire est observé dans le VMH où les neurones exprimant le récepteur aux œstrogènes 1 (Esr 1) modulent des comportements allant de l'investigation à l'attaque d'un pair, et dans l'amygdale basolatérale (BLA) où des projections au cortex préfrontal (PFC) médian exercent un contrôle bidirectionnel pour augmenter ou diminuer l'investigation sociale (Lee et al., 2014 ; Felix-Ortiz et al., 2016).

De plus, les signaux sociaux déclencheurs de réponses au niveau du SBN peuvent induire des changements durables d'activité des neurones mis en jeu, traduisant des changements plastiques entre ces structures en fonction de l'expérience. Ainsi, les neurones exprimant le récepteur de la progestérone dans le VMH régulent l'agression chez des souris mâles isolées, mais pas chez des animaux vivant en groupe (Yang et al., 2017). De même, une étude récente a montré qu'une stimulation optogénétique des neurones Esr 1 dans la portion ventrolatérale de le VMH, ne produit un comportement défensif que chez l'animal ayant préalablement subi une défaite sociale, illustrant là encore la plasticité de ces réseaux induite par l'expérience (Krzywkowski et al., 2019).

B. Le réseau de la prise de décision sociale

Afin d'être adaptatif, le comportement social doit être renforcé (ou récompensé) en fonction des conséquences, gratifiantes ou non, des décisions comportementales passées. De nombreuses études ont montré comment le système de récompense mésolimbique (qui inclue le système dopaminergique du mésencéphale mais ne s'y limite pas) permet l'évaluation de l'importance (*i.e.* la valeur ou la saillance) des stimuli perçus, y compris sociaux, nécessaire pour motiver la prise de décision (Deco and Rolls, 2005 ; Wickens et al., 2007). Ainsi, chez de nombreuses espèces animales incluant l'humain, ce système motive l'interaction sociale et participe à son renforcement (Dölen et al., 2013 ; Hung et al., 2017 ; Ramos et al., 2015 ; Smith et al., 2018).

Le système de récompense conventionnel que je vais décrire plus en détail dans la section suivante, inclut l'aire tegmentale ventrale (ventral tegmental area, VTA), le noyau accumbens (NAcc), l'amygdale basolatérale, le septum latéral, le pallidum ventral, le striatum, l'hippocampe et le BNST. Notons que le PFC est généralement admis comme partie intégrante de ce système chez les mammifères, mais qu'il reste souvent exclu des études portant sur d'autres classes de vertébrés en raison du manque de compréhension de ses antécédents évolutifs parmi celles-ci.

Du fait des liens fonctionnels et anatomiques existant entre le SBN et le circuit de la récompense, il a été proposé de les intégrer dans un *réseau* plus large de la prise de décision sociale (O'Connell, 2011). Sur le plan anatomique, ces circuits sont fortement interconnectés et partagent des structures communes (septum latéral, BNST et MeA), ce qui suggère que l'information peut être facilement transférée entre ces deux systèmes.

Utilisant une approche de biologie évolutive, ces auteurs (2011, 2012) ont en outre fait observer que les nœuds anatomiques du système de récompense de la dopamine mésolimbique ont évolué pour exprimer un grand nombre des récepteurs et des gènes régulant les comportements sociaux dans le SBN, renforçant l'idée d'un lien fonctionnel entre ces réseaux. Ce système occupant une place centrale dans mon étude, je le décris plus en détail dans la section suivante.

II. Système dopaminergique de récompense et régulation comportementale

Un système nerveux sert en dernier lieu à agir. Pour ce faire, il doit préalablement traiter l'information relative aux variations des conditions du milieu interne et externe et l'intégrer en fonction de l'expérience passée afin de produire une réponse motrice adaptée au maintien des conditions d'existence de l'organisme. Le système nerveux assure donc la mise en relation sensori-motrice de l'organisme avec l'environnement (interne et externe). Un réseau de systèmes neuronaux fortement conservé parmi les vertébrés est situé à l'interface des régions corticales, permettant d'intégrer les stimuli du monde extérieur, et des régions hypothalamiques, rendant compte de l'état végétatif interne. Ce système permet d'assigner aux comportements une valeur émotionnelle sur la base de leurs conséquences passées (néfastes ou gratifiantes), favorisant ainsi leur maintien ou leur élimination du répertoire comportemental. Ainsi, toute perturbation de l'équilibre homéostatique liée à des changements environnementaux, induit une réponse comportementale qui, si elle est efficace, sera maintenue et reproduite par le biais d'un processus de récompense. Ce phénomène est désigné sous le terme de *renforcement positif* participant aux processus motivationnels.

A. Anatomie des voies mésolimbiques et corticolimbiques

Le système de récompense a été mis en évidence pour la première fois en 1954 par Olds et Milner. Ces auteurs ont noté que des rats ayant la possibilité de s'auto-stimuler électriquement certaines zones cérébrales (aires septales, faisceau mamillo-thalamique et cortex cingulaire) via l'activation d'un levier, présentent une augmentation de la fréquence d'activation de ce dernier (renforcement positif). De manière surprenante, ce renforcement peut amener l'animal à négliger certaines activités vitales et aboutir à sa mort. Ces travaux ont été à la base des connaissances des circuits neuronaux impliqués dans la motivation et désignés aujourd'hui sous le terme de « système de récompense ».

Au niveau anatomique, le système de récompense inclut entre autres les voies mésolimbique et mésocorticale (Arias-Carrión et al., 2010). Le système DAergique mésolimbique est composé des neurones DAergiques de la VTA et de leurs aires de projection limbiques dont la principale, le NAcc, ainsi que le tubercule olfactif, l'amygdale et l'hippocampe. Le système DAergique mésocortical comprend quant à lui les projections DAergiques de la VTA au cortex infralimbique, prélimbique, cingulaire et périrhinal (Figure 3). Ensemble ces systèmes sont appelés « système mésocorticolimbique » (Wise, 2004, 2005). La sortie motrice de ces systèmes

est constituée par les ganglions de la base comprenant les neurones DAergiques de la substance noire qui projettent dans les portions dorsales du striatum.

Les neurones de la VTA réagissent à tout stimulus nouveau potentiellement renforçant ou préviennent l'organisme, par le biais d'associations, de l'occurrence prochaine d'un stimulus renforçant (Schultz et al., 1997, Schultz, 1998 ; Roesch et al., 2007). Le NAcc constitue une interface entre le système limbique qui donne une signification émotionnelle aux stimuli et le système moteur (autrement dit une interface entre perception et action). Ainsi, il serait impliqué dans les effets motivationnels de ces stimuli (Cardinal et al., 2002 ; Di Chiara, 2002). Le PFC évalue la valeur motivationnelle des stimuli et permettrait par le biais d'associations de planifier et de moduler les comportements dirigés vers la récompense (Schoenbaum et al., 2006). Cet axe mesocorticolimbique brièvement décrit interagit avec des structures permettant l'intégration des signaux environnementaux comme l'hippocampe, l'amygdale et le thalamus limbique ainsi qu'avec les structures participant à la commande motrice comme le striatum, le pallidum et les voies thalamo-corticales motrices. Le système de récompense est activé de façon naturelle, permettant de maintenir les comportements nécessaires à la survie comme la nutrition ou la reproduction.

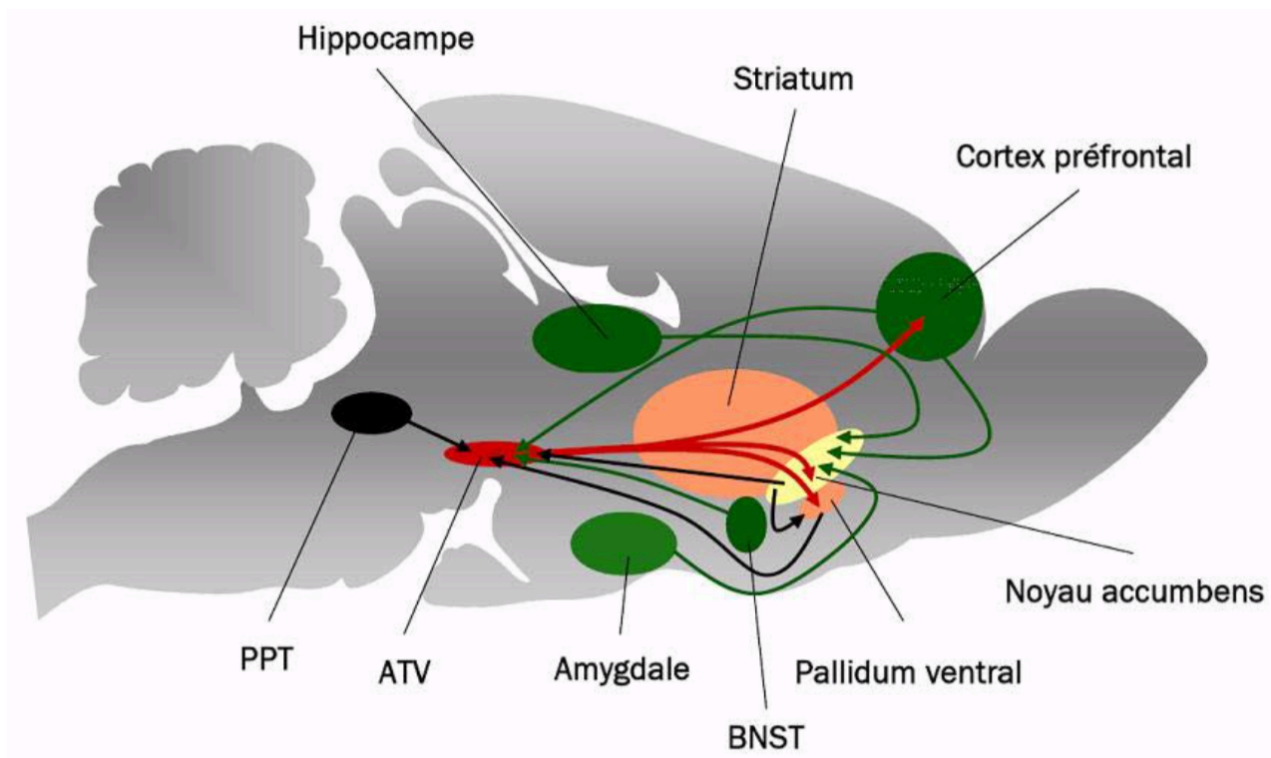


Figure 3. Principales structures du système de récompense.

Le système de récompense est caractérisé par des réseaux neuronaux interconnectés comprenant diverses régions cérébrales comme l'aire tegmentale ventrale (VTA), le striatum, le noyau accumbens ou le cortex préfrontal entre autres. Toutes ces structures sont impliquées dans les processus mnésiques et émotionnels permettant l'élaboration d'une réponse motrice aux stimuli environnementaux.

1. Le noyau accumbens

Le striatum est impliqué dans l'attribution de valeurs motivationnelles aux stimuli perçus et dans les réponses motrices de l'organisme. Cette région est considérée comme essentielle dans l'intégration de l'information sensorielle et dans la coordination des réponses comportementales aux stimuli environnementaux. Sur la base de ses projections corticales afférentes et efférentes, le striatum a été initialement divisé en striatum dorsal (noyau caudé putamen chez les rongeurs) et ventral (NAcc et tubercule olfactif) (Heimer, 2003, Devan et al., 2011). Le NAcc occupe une place centrale dans la régulation des comportements appétitifs et de renforcement, liés notamment aux interactions sociales et à la consommation de drogue (Cardinal et al., 2002 ; Kohl et al., 2013). Chez les rongeurs, cette région est composée à 90-95% de neurones de projection GABAergiques dits neurones épineux moyens (medium spiny neurons, MSNs). Outre les MSNs, le NAcc contient trois groupes d'interneurones : les interneurones cholinergiques, les interneurones GABAergiques et les interneurones exprimant la somatostatine / l'oxyde nitrique, chaque groupe représentant 1 à 3% de l'ensemble des neurones du striatum (Nicola et al., 2000). Sur la base de critères immunohistochimiques, morphologiques et fonctionnels, le NAcc peut être divisé en deux sous-régions : le core, occupant une position dorso médiale, et le shell localisé au pourtour du core (Heimer et al., 1991 ; Ito and Hayden, 2011 ; Salgado and Kaplitt, 2015).

Le core : La partie core du NAcc reçoit des afférences DAergiques de la partie latérale de la VTA, ainsi que des innervations glutamatergiques en provenance des noyaux thalamiques centraux et du PFC (plus précisément, les régions prélimbique, cingulée antérieure et insulaire agranulaire dorsale), et GABAergiques en provenance de la partie latéro-ventrale du pallidum (Berendse and Groenewegen, 1990 ; Berendse et al., 1992a, 1992b ; Groenewegen et al., 1993). Le core envoie ses projections GABAergiques dans la partie latérale de la VTA mais aussi au niveau dorso-latéral du pallidum ventral ainsi que dans la substance noire compacte et réticulée (Heimer et al., 1991 ; Berendse et al., 1992b). De ce fait, le core serait associé fonctionnellement au striatum dorsal qui est impliqué dans la phase motrice des comportements.

Le shell : Le shell du NAcc peut être sous-divisé en deux parties, la partie médiane et la partie latérale, qui possèdent des connexions différentes avec l'ensemble des structures du cerveau. La partie latérale du shell, du point de vue de ses afférences et efférences, est assez similaire au core (Voorn et al., 2004 ; Ikemoto, 2007). La partie médiane du shell reçoit des afférences DAergiques de la partie postéro-médiane de la VTA ainsi que des innervations glutamatergiques en provenance du cortex infralimbique, du noyau basolatéral de l'amygdale, du subiculum de l'hippocampe et du noyau paraventriculaire du thalamus (Krettek and Price, 1978 ; Russchen and Price, 1984 ; Groenewegen et al., 1987 ; Berendse and Groenewegen, 1990 ; Berendse, 1992b ; Moga et al., 1995). Elle est également innervée par des neurones GABAergiques en provenance de la partie médiane du pallidum ventral (Groenewegen et al., 1993). Les MSNs du shell projettent vers les parties postéro-médiane et latérale de la VTA où ils exerceraient un rétrocontrôle sur la transmission dopaminergique ainsi que vers la partie médiane du pallidum ventral (Zahm and Heimer, 1990 ; Heimer et al., 1991). Ils innervent également

l'hypothalamus latéral et le PAG qui sont impliqués dans l'émotion et la motivation liées à des stimuli nouveaux (Heimer et al., 1991 ; Berendse, 1992b).

Contrairement au core, la partie médiane du shell est étroitement associée aux structures limbiques (hippocampe, amygdale) et hypothalamiques attribuant la valeur émotionnelle des stimuli et permettant au système nerveux central d'être en état d'éveil. Elle se retrouve ainsi impliquée notamment dans les effets motivationnels des drogues d'abus (ou autres stimuli non conditionnés) ainsi que dans les associations entre les stimuli renforçant et l'environnement (Bassareo et al., 2003 ; Sellings and Clarke, 2003 ; Ito et al., 2004). Il est intéressant de noter ici que cette structure semble particulièrement sensible au stress et aux GCs. En effet, il a été rapporté qu'une surrénalectomie diminue la libération de dopamine par les neurones de la VTA spécifiquement dans cette région (Barrot et al., 2000).

2. Le cortex préfrontal

Le PFC est une région hétérogène comprenant les aires infralimbique (IL) prélimbique (PL), cingulée antérieure (ACC), insulaire agranulaire et orbitofrontale (COF). Chacune de ces régions est interconnectée avec différents ensembles de structures sous-corticales présentant ainsi des spécificités fonctionnelles. Le PFC est composé de 10 à 15% d'interneurones GABAergiques et de 80 à 85% de neurones pyramidaux glutamatergiques (Barbas, 2015). Il établit notamment des connections réciproques avec le noyau basolatéral de l'amygdale, la partie médiodorsale du thalamus et la VTA. De plus, il reçoit des projections de l'hippocampe et innerve le NAcc (Cardinal et al., 2002 ; Schoenbaum et al., 2006).

Une particularité du PFC tient à son évolution phylogénétique caractérisée par un stade de développement particulièrement marqué chez les primates et l'humain. De par ses connections, il est considéré comme le centre des fonctions cognitives supérieures telle que la planification, l'attention, la résolution de problèmes, la surveillance des erreurs, la prise de décision, la cognition sociale et la mémoire de travail (Cardinal et al., 2002 ; Bechara, 2004 ; Schoenbaum et al., 2006).

Il existe certaines controverses quant aux homologies possibles entre les différentes structures constitutives du PFC chez différentes espèces, et notamment entre les primates et les rongeurs. Un consensus émerge cependant : le cortex orbitofrontal médian (COFm) du rongeur serait homologue de l'orbitofrontal humain. Le PL des rongeurs présenterait une analogie avec le mPFC et le vmPFC humains. Le cortex infralimbique (IL) des rongeurs est considéré comme homologue du vmPFC. D'autres régions du PFC humain ne partagent pas d'homologie avec le cerveau du rongeur d'un point de vue anatomique comme le dIPFC. Cependant le mPFC murin présente tout de même certaines fonctions attribuées au dIPFC chez l'homme (Riedel et al., 2009 ; Wise, 2008 ; Uylings et al., 2003 ; Preuss, 1995).

Des études d'imagerie chez des patients dépressifs ont montré des changements d'activité spécifiques dans les portions ventromédiale (subgénéral) et dorsolatérale du PFC. Les études d'imagerie fonctionnelle associent la dépression à des modèles d'activité opposés dans ces domaines caractérisés par une hypoactivité de la portion dorsolatérale du PFC et une hyperactivité de la région ventromédiale (Mayberg, 2009). Toujours chez l'humain, l'étude des lésions dans ces régions démontre des effets opposés de chaque sous-région sur les symptômes dépressifs avec des lésions dorsolatérales du PFC exacerbant les symptômes dépressifs alors que les lésions ventromédiales diminuent les symptômes dépressifs (Koenigs and Grafman, 2009). Enfin, des études d'imagerie dans des comportements addictifs ont mis en évidence une implication essentielle du PFC à la fois par sa régulation des régions de récompense limbique et par son implication dans des fonctions exécutives supérieures (par exemple, maîtrise de soi, attribution de la saillance et sensibilisation) (George and Koob, 2010 ; Goldstein and Volkow, 2011).

3. Amygdale

L'amygdale comprend plusieurs noyaux interagissant les uns avec les autres. Parmi eux, la MeA et la BLA sont impliquées dans les processus émotionnels. La partie latérale de l'amygdale est considérée comme la principale porte d'entrée du complexe amygdalien. En effet, cette portion reçoit un grand nombre d'afférences des systèmes sensoriels visuels, auditifs, olfactifs ou gustatifs via le cortex ou le thalamus. Le MeA est une importante porte de sortie, innervant notamment le tronc cérébral, l'hypothalamus, la VTA et la substance noire. Cette structure occupe de ce fait une place importante dans l'expression des réponses émotionnelles innées ou acquises. La BLA projette quant à elle vers le PFC et le NAcc constituant ainsi un élément important du système de récompense. Enfin, ces deux noyaux, central et basal, sont également innervés par le PFC et la VTA (Cardinal et al., 2002 ; See et al., 2003 ; LeDoux, 2007).

La BLA est impliquée dans l'apprentissage émotionnel et son rôle a été démontré dans la régulation des comportements liés à la peur, à l'anxiété et à la récompense. Ainsi, les patients souffrant de troubles anxieux montrent une élévation anormale de l'activité de cette région, et des manipulations optogénétiques chez la souris ont montré comment les neurones glutamatergiques de la BLA contrôlent de façon bidirectionnelle les comportements de type anxieux (Etkin et al., 2009 ; Tye et al., 2011). De plus, alors qu'une lésion de la BLA altère les comportements conditionnés par la récompense, l'activation de ses projections vers le NAcc entraîne la recherche de récompense (Cador et al., 1989 ; Everitt et al., 1989 ; Ambroggi et al., 2008 ; Stuber et al., 2011).

B. Dopamine, récepteurs et voies directes et indirectes

1. La dopamine

La DA est un neuromodulateur découvert en 1958 par Arvid Carlsson et Bertil Waldeck, et qui appartient à la famille des catécholamines, un sous-groupe des monoamines incluant également la noradrénaline (NA) et

l'adrénaline. Ces molécules sont composées d'un noyau aromatisé et d'un groupe aminé (Carlsson and Waldeck., 1958). La première étape de la synthèse de DA est la transformation de l'acide aminé l-tyrosine, en 3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) par la tyrosine hydroxylase (TH). La L-DOPA est ensuite convertie en DA par l'enzyme aromatique-L-aminoacide décarboxylase (Morales and Margolis, 2017). La DA peut ensuite i) être transportée à l'intérieur des vésicules cytoplasmiques par un transporteur vésiculaire monoaminergique, ce qui permet sa libération synaptique selon le mécanisme d'exocytose classique et prévient sa dégradation ; ii) être transformée en noradrénaline par la dopamine-beta-hydroxylase ; iii) ou être métabolisée. Une fois libérée dans la fente synaptique, la DA peut soit se fixer aux récepteurs dopaminergiques synaptiques, soit être recapturée dans le cytoplasme en se liant au transporteur membranaire de recapture (DAT) ou être métabolisée. La dégradation de la DA se fait par l'action de deux enzymes, la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Lorsque métabolisée, la DA est principalement transformée en acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC) et en 3- Méthoxytyramine (3-MT) puis, ces métabolites étant eux-mêmes transformés, donnent lieu à des métabolites secondaires dont le principal est l'acide homovanillique (HVA) (Meiser et al., 2013).

Le nombre de cellules exprimant la tyrosine hydroxylase (TH) dans la VTA et le NAcc est d'environ 25 000 chez la souris, 40 000-45 000 chez le rat. Ce nombre augmente considérablement chez le primate, avec 160 000-120 000 cellules positives pour la TH chez le singe, et 400 000-600 000 chez le jeune humain (Puig et al., 2014). Les neurones DAergiques envoient leurs afférences à de nombreuses structures cibles, incluant plusieurs régions du cortex préfrontal, avec une innervation plus dense du striatum (Björklund and Dunnett, 2007). Chez le primate, l'innervation DA du PFC depuis les cellules du mésencéphale est beaucoup plus importante que celle observée chez les rongeurs (Thierry et al., 1973 ; Lindvall et al., 1978 ; Swanson, 1982 ; Descarries et al., 1987 ; Björklund and Dunnett, 2007).

Les neurones DA sont répartis dans le système nerveux central au sein de neuf noyaux principaux distribués dans le mésencéphale (A8, A9 ou substance noire et A10 ou VTA), le thalamus (A11), l'hypothalamus (A12-A15) et les bulbes olfactifs (A16) (Figure 4) (Björklund and Dunnett, 2007). Ce système innerve un grand nombre de structures participant ainsi à une variété de fonctions comme la perception sensorielle, la régulation de certaines hormones hypophysaires, la thermorégulation, la mémoire, la motricité et la motivation. Parmi celles-ci, les trois dernières dépendent spécifiquement des noyaux mésencéphaliques (Berridge, 2007 ; Cenci, 2007 ; Schultz, 2007). Dans le cadre de ce tapuscrit, nous nous focaliserons sur l'implication de cette population neuronale (principalement ceux de la VTA) dans la régulation des comportements sociaux, ainsi qu'à son rôle dans l'émergence de pathologies psychiatriques telle que la dépendance aux drogues et la dépression.

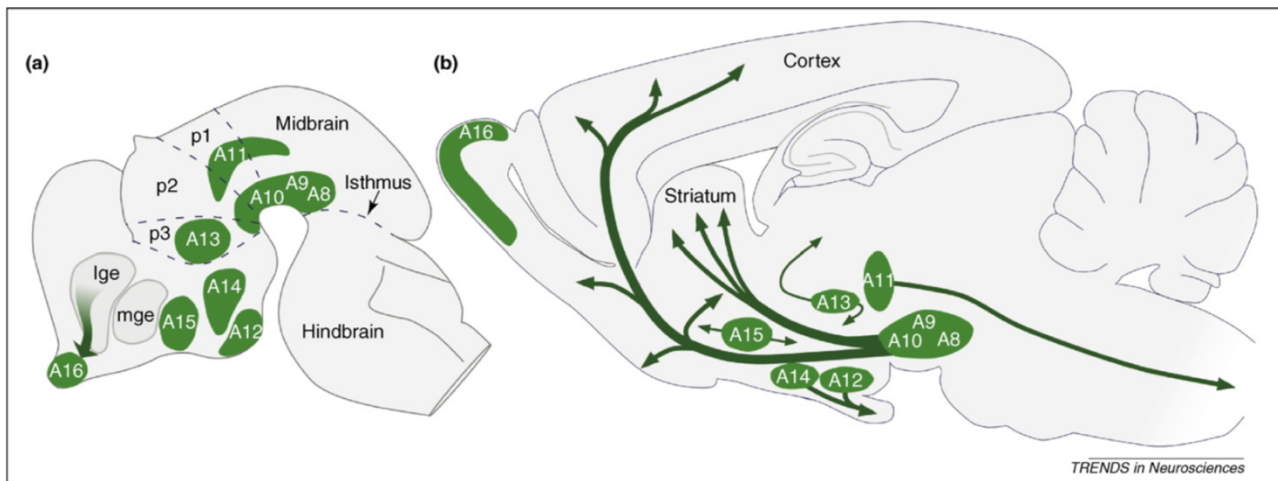


Figure 4. Les noyaux dopaminergiques du système nerveux central chez la souris.

A. Durant le développement. **B.** A l'âge adulte. Les noyaux dopaminergiques sont regroupés dans 9 noyaux au sein du système nerveux central. Les noyaux du mésencéphale, A8, A9 (substance noire compacte) et A10 (VTA) font partie du système de récompense. Les neurones du noyau A11 projettent vers la moelle épinière. Les neurones du noyau A13 projettent vers l'hypothalamus et contrôlent la libération de GNRH. Les neurones du A12 et A14 libèrent la dopamine dans l'éminence médiane, qui va alors influencer la sécrétion de prolactine par les cellules lactotrophes de l'hypophyse. Les noyaux A15 et A16 n'envoient pas de projections lointaines et sont davantage impliqués dans la modulation des circuits neuronaux locaux (Adapté de Bjorklund and Dunnett, 2007).

2. Les récepteurs de la dopamine

La DA interagit avec des récepteurs membranaires métabotropiques qui appartiennent à la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés aux protéines G. Il existe 5 récepteurs de la DA connus, classés en deux grandes familles selon des critères pharmacologiques et biochimiques. Les récepteurs D1 et D5 sont dits de type D1, alors que les D2, D3 (présents quasiment exclusivement dans le système limbique) et D4 sont dits de type D2. Les récepteurs de type D1 sont couplés, via la protéine Gs/olf, à l'adénylate cyclase et permettent la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Les récepteurs de type D2 sont couplés à la protéine Gi/o et inhibent la synthèse d'AMPc (Missale et al., 1998). La production d'AMPc active la PKA ; ainsi, l'activation des récepteurs de type D1 et D2 module l'activité de cette kinase influençant notamment l'excitabilité neuronale en régulant les conductances de différents canaux ioniques (Nicola et al., 2000).

Par hybridation in situ et immunohistochimie, il a été montré que le récepteur D1 est très fortement exprimé dans le striatum dorsal, le NAcc, et les tubercules olfactifs. Des niveaux élevés ont été également observés dans le gyrus denté avec un gradient d'expression selon l'antéro-postériorité, le subiculum, la BIA, le thalamus dorsal, l'hypothalamus, les couches V et VI du cortex cingulaire, entorhinal, prélimbique, infralimbique, périrhinal, et piriforme. L'expression des récepteurs D1 est faible dans le septum latéral, les îlots de Calleja et le noyau du lit de la strie terminale (Freneau et al., 1991 ; Weiner et al., 1991 ; Huang et al., 1992 ; Missale et al., 1998). Les récepteurs D2, exprimés au niveau pré et postsynaptique, sont globalement présents sur les

mêmes structures cibles que le récepteur D1. Cependant on peut noter quelques différences telles que l'absence de récepteur D2 dans la BIA et sa présence dans la CeA (Weiner et al., 1991).

Les récepteurs D1 sont fortement concentrés dans les épines dendritiques, y compris au niveau des têtes d'épine et de la densité postsynaptique des neurones, où ils peuvent interagir avec d'autres récepteurs et influencer les mécanismes de signalisation impliqués dans la fonction des épines. Les récepteurs D2 sont impliqués dans l'inhibition pré et postsynaptique. Les auto-récepteurs D2 sont situés sur le soma et les dendrites des neurones DAergiques du mésencéphale ainsi que sur leurs terminaisons axonales dans les zones de projection. L'activation de ces récepteurs diminue à la fois l'excitabilité des neurones DA et la libération de DA (Ford, 2014 ; Tepper et al., 1997).

3. Voie directe, voie indirecte dans le striatum

Comme précédemment mentionné, chez le rongeur, le striatum est composé d'environ 90-95% de cellules présentant un péricaryon de taille moyenne à épines dendritiques denses, appelés MSNs. Ces neurones peuvent être distingués en deux populations en fonction des récepteurs qu'ils expriment (D1R vs. D2R) et de leurs sites de projection. Cette dichotomie anatomique mais aussi fonctionnelle a d'abord été mise en évidence au niveau du striatum dorsal. En effet dans cette structure les MSNs exprimant D1R (MSNs-D1R) projettent monosynaptiquement au globus pallidus médian (MGP) et vers la substance noire *pars reticulata* (SNr) formant ainsi la voie striatonigrale *directe*. Les MSNs-D2R quant à eux projettent vers le globus pallidus latéral (LGP) et atteignent la SNr et le MGP via des relais synaptiques au niveau du noyau subthalamique (STN) formant la voie striatopallidale *indirecte* (Figure 5) (Gerfen and Surmeier, 2011, Lobo et al., 2006, Lobo and Nestler, 2011, Ena et al., 2011, Schiffmann et al., 1991, Gerfen et al., 1990).

Il y a une trentaine d'années, des chercheurs ont posé l'hypothèse d'une organisation duale du striatum dorsal et de sa fonction régulatrice de la commande motrice (Albin et al., 1989). Selon le modèle classique, les voies directe et indirecte exercent une activité opposée et complémentaire sur le contrôle du comportement moteur. L'activation des MSNs striatonigraux inhiberait les neurones GABAergiques de la SNr et du MGP, entraînant une désinhibition des neurones glutamatergiques thalamocorticaux. Ainsi, l'activation de la voie striatonigrale favoriserait le mouvement (Figure 5A). Inversement, l'inhibition du LGP par les neurones GABAergiques striatopallidaux désinhiberait les neurones glutamatergiques du noyau subthalamique (STN). L'activation conséquente des neurones GABAergiques du MGP et du SNr inhiberait ainsi le thalamus et donc l'activité locomotrice (Figure 5B) (Cui et al., 2013 ; Ena et al., 2011, Calabresi et al., 2014, Valjent et al., 2009). Cependant, l'identification précise des différences fonctionnelles des deux sous-populations de MSNs a été limitée du fait de leurs similarités morphologiques et de leurs distributions hétérogènes au sein du striatum.

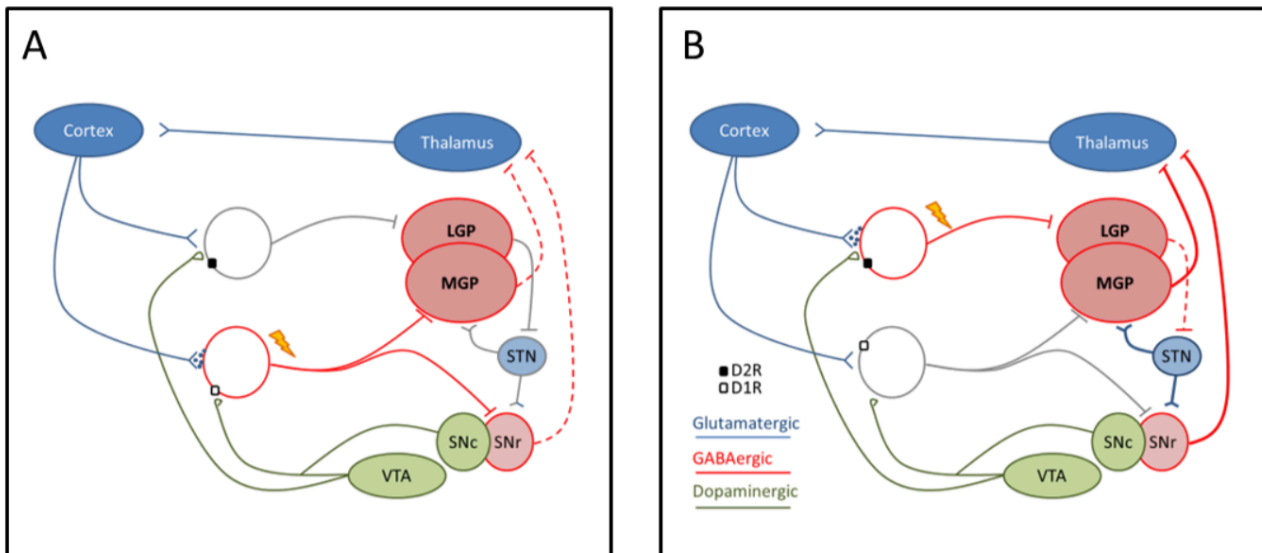


Figure 5. Représentation schématique de l’activation des voies de projection directe (A) et indirecte (B) dans le striatum chez le rongeur.

A. Les neurones de la voie directe favorisent le mouvement en réduisant l'inhibition s'exerçant sur le thalamus. **B.** L'activation de la voie de projection indirecte conduit à l'inhibition du thalamus et par conséquent, de la voie thalamo-corticale. Les synapses excitatrices (glutamatergiques) sont représentées en forme de « flèche ». Les synapses inhibitrices (GABAergiques) sont représentées par une barre. Les synapses modulateurs (DA) ont une forme arrondie. Les lignes en tirets indiquent l'inactivité de la projection tandis que les lignes en gras indiquent une activité accrue. Abréviations : LGP, MGP : glubus pallidus latéral et médian respectivement ; STN : noyau subthalamique ; SNc, SNr : substance noire pars compacta et reticulata respectivement ; VTA : aire tegmentale ventrale. (Adapté de Voorn et al., 2004; Gerfen and Surmeier, 2011; Albin et al., 1989; Calabresi et al., 2014).

L'émergence d'une méthodologie de ciblage de types cellulaires spécifiques, notamment la transgénèse par insertion de chromosomes artificiels bactériens (BAC), l'optogénétique et la transgénèse virale, a rendu possible l'étude spécifique des neurones striatonigraux et / ou striatopallidiaux et de leurs fonctionnalités respectives. Par exemple, l'utilisation de lignées de souris BAC dans lesquelles l'EGFP ou tdTomato (protéines fluorescentes verte et rouge, respectivement) sont exprimées sous le contrôle du promoteur de DRD1 ou de DRD2 a permis de confirmer les patterns de projections décrits ci-dessus. Aussi, ces souris ont pu être utilisées afin de quantifier les proportions de MSNs exprimant D1R, D2R ou les 2 (table 1) (Valjent et al., 2009).

	Dorsal striatum	NAc core	NAc shell
Neurons (% of total cells)	70	80	75
MSNs (% of total cells)	68	78	73
% MSNs with active <i>drd1a</i> only	52	53	47
% MSNs with active <i>drd2</i> only	43	41	36
% MSNs with active <i>drd1a</i> and <i>drd2</i>	5	6	17

Table 1. Estimation des populations cellulaires dans le striatum de souris transgéniques BAC exprimant EGFP.

Abréviations : *drd1a* : promoteur du récepteur D1 ; promoteur du récepteur D2. (Valjent et al., 2009).

Ces nouvelles techniques de marquage ont également révélé que le niveau de ségrégation des voies directe et indirecte n'est pas aussi tranché que ce que l'on pensait. Par exemple, alors que les MSNs projetant vers le SNr expriment D1R (et très peu D2R), quelques fibres exprimant D1R projettent au LGP (Matamales et al., 2009). Ce résultat pourrait indiquer que des neurones co-exprimant D1R et D2R projettent au LGP ou bien que les MSNs striatonigraux envoient des fibres collatérales au LGP. Cette dernière hypothèse semble avoir été confirmée par des résultats montrant que l'excitabilité de la voie indirecte module le nombre de fibres collatérales de la voie directe au LGP (Cazorla et al. 2014). Au final, ces études de marquage de neurones unitaires montrent que chez le rat, ce ne sont que 40% environ des MSNs qui ne projettent qu'exclusivement au LGP (voie indirecte « pure »), tandis qu'une petite minorité (3%) ne projette qu'au SNr (voie directe « pure »). Les 60% de neurones restants se projetant vers le SNr possèdent des champs terminaux collatéraux dans le LGP (Kawaguchi et al., 1990 ; Wu et al., 2000 ; Fujiyama et al., 2011). Des observations similaires ont été faites chez les primates non humains (Levesque and Parent, 2005 ; Nadjar et al., 2006).

Bien qu'elles ne soient pas parfaitement séparées, les spécificités fonctionnelles des voies directes et indirectes ont cependant été confirmées. En effet, l'ablation chimio-génétique de MSNs-D2R dans tout le striatum, ou restreinte à sa portion dorsomédiale, aboutit à un phénotype hyper-locomoteur (Durieux et al. 2009, Durieux et al., 2012). Inversement, la stimulation optogénétique de cette voie induit le gel (freezing) de l'action locomotrice ainsi qu'une diminution de son initiation (Kravitz et al., 2010 ; Cazorla et al., 2014). D'autre part, l'ablation des MSNs-D1R induit une hypo-locomotion, même lorsqu'elle est limitée au striatum dorsomédial, alors qu'inversement, la stimulation optogénétique de cette voie réduit le freezing et augmente l'activité locomotrice (Durieux et al., 2012 ; Kravitz et al., 2010 ; Cazorla et al., 2014).

Il est important de noter que ces sous-populations de projections des MSNs ont été dans un premier temps, davantage caractérisées dans le striatum dorsal. La caractérisation des voies efférentes depuis le NAcc a toutefois également révélé une ségrégation de ces circuits bien que davantage de MSNs exprimant à la fois D1R et D2R sont présents dans la partie shell (Table 1). Dans ces circuits, la sous-population MSNs-D2R du NAcc projette au pallidum ventral qui projette ensuite vers le mésencéphale (VTA et substance noire) mais également vers le noyau sous-thalamique et le thalamus dorsomédian. Cette voie est considérée comme l'équivalent fonctionnel de la voie indirecte. Les MSN-D1R projettent directement vers la VTA formant ainsi la voie directe, mais projettent également au niveau du pallidum ventral (Kupchik et al., 2015) (Figure 6). Ces voies directe et indirecte ont été impliquées dans la régulation bidirectionnelle des comportements appétitifs-aversifs (Gerfen, 1992, Nicola, 2007, Smith et al., 2013).

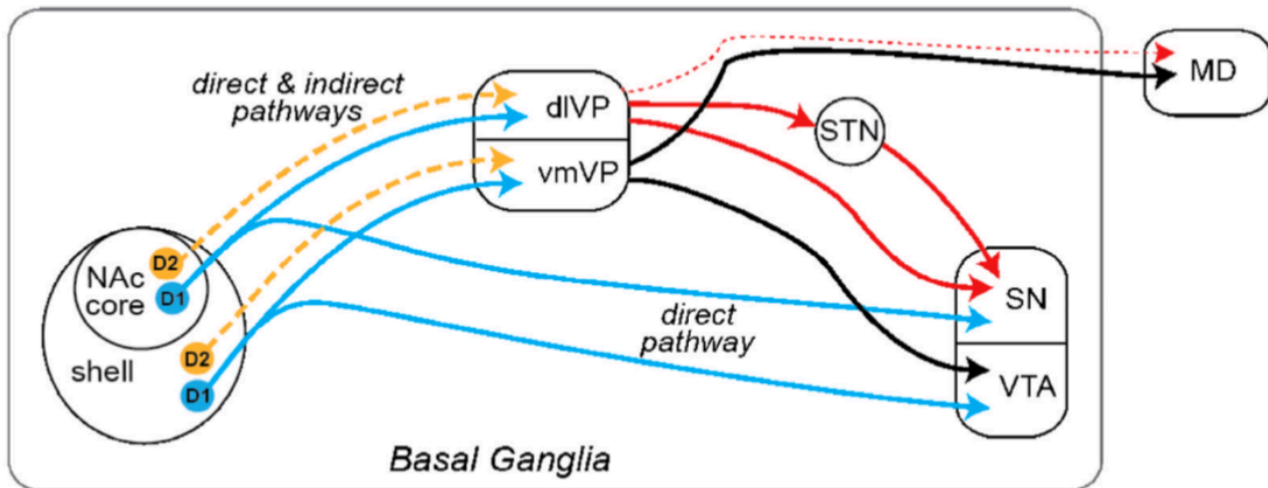


Figure 6. Représentation schématique des voies efférentes depuis le NAcc.

Les projections des MSNs-D1R/D2R au VP se chevauchent, avec le NAcc core projetant au dIVP et la portion shell projetant au vmVP. Le dIVP projette au STN et au SN (lignes rouges pleines), avec une contribution mineure au MD (lignes pointillées). Le vmVP projette à la VTA et au MD (lignes noires pleines). Différemment des projections depuis le NAcc au VP, les innervations depuis le NAcc au mésencéphale constituent une voie entièrement directe et ne contiennent que des axones de MSNs-D1R. Abréviations : vmVP, dIVP : pallidum ventral ventromédial et dorsolatéral respectivement ; MD : thalamus médiodorsal. (Smith et al., 2013).

Des découvertes récentes confirment en effet des fonctionnalités distinctes de ces voies directe et indirecte dans la médiation des processus de renforcement et de punition. Alors que l'activation optogénétique de la voie directe augmente le renforcement (les souris s'auto-stimulent cette voie), l'inactivation de ces neurones par blocage réversible de la neurotransmission diminue la préférence de place conditionnée (conditional place preference, CPP) pour les stimuli appétitifs (cocaïne et chocolat). En revanche, l'activation des MSNs indirects induit une punition transitoire (les souris évitent le déclencheur qui illumine la voie indirecte) alors que le blocage de la transmission de cette voie altère le comportement aversif sans effet sur le renforcement (Kravitz et al., 2012, Hikida et al., 2010). Il a également été montré que l'inhibition pharmacologique de D1R (antagoniste de D1R SCH23390) dans le NAcc mime le déficit en renforcement causé par un blocage de la transmission neuronale de la voie directe. Inversement, le blocage de la transmission de la voie indirecte ou l'activation de D2R (agoniste de D2R, quinpirole) dans cette structure altère l'apprentissage d'un comportement d'évitement face à un stimuli aversif (Hikida et al., 2013). D'autre part, l'inhibition des neurones DA de la VTA provoque des réponses aversives au compartiment sombre préféré chez l'animal non traité, et cette réponse est supprimée par la délétion de D2R mais pas de D1R (Danjo et al., 2014).

Contrairement aux études rapportées ci-dessus dans lesquelles l'inactivation des neurones striatopallidaux n'a aucun effet sur la CPP, l'inhibition de cette voie chez le rat et chez la souris entraîne une augmentation de la sensibilisation locomotrice à l'amphétamine et une CPP, respectivement (Ferguson et al., 2011 ; Durieux et al., 2009). De même, Lobo et al. (2010) ont démontré que l'activation de la voie indirecte diminuait la CPP conditionnée par la cocaïne, tandis que l'activation des MSNs de la voie directe produit l'effet inverse (Lobo et

al., 2010). En résumé, les données suggèrent que la transmission de la voie striatonigrale favorise le renforcement, tandis que les circuits striatopallidaux inhibent le renforcement aux drogues. En outre, la transmission striatopallidale est essentielle pour un comportement d'apprentissage et d'évitement aversif.

Comme nous le développerons dans les sections suivantes, le recrutement de voies spécifiques est également associé à la régulation des comportements sociaux y compris liés au statut de dominance.

4. Dopamine, modulation glutamatergique et plasticité synaptique

a. Modulation glutamatergique

Des études électrophysiologiques et anatomiques ont permis d'identifier les propriétés des sous-types de MSNs et montré que les cellules striatopallidales sont intrinsèquement plus excitables et présentent des arbres somatodendritiques plus petits que les neurones nigrostriataux (Kreitzer and Malenka, 2007, Gertler et al., 2008, Do et al., 2012, Gerfen and Surmeier, 2011). Au repos, ces deux sous-types sont généralement inhibés jusqu'à ce que des libérations glutamatergiques excitatrices n'entraînent leur dépolarisation membranaire. Il est aujourd'hui considéré que la DA régule de manière opposée la transmission glutamatergique dans des sous-types distincts de MSNs, en fonction de leur enrichissement différentiel en récepteurs excitateurs D1 ou inhibiteurs D2. Brièvement, l'activation de D1 facilite la transmission glutamatergique par une dépolarisation somatique via une augmentation des courants calciques de type L (Ca^{2+}) et une diminution des entrées potassiques (K^+). Inversement, la stimulation des récepteurs D2 augmente l'expulsion de K^+ hyperpolarisant et diminue les courants dendritiques Ca^{2+} , réduisant ainsi l'excitabilité des neurones striatopallidaux (Hiroi et al., 2002, Grace et al., 2007, Gertler et al., 2008, Gerfen and Surmeier, 2011, Do et al., 2012, Surmeier et al., 2007). Par ailleurs, la stimulation de D2 diminue la libération présynaptique de glutamate et les courants des récepteurs AMPA sur les MSNs (Hernandez-Echeagaray et al., 2004, Bamford et al., 2004, Gerfen and Surmeier, 2011, Do et al., 2012). Aussi, des observations indiquent que les récepteurs DA pourraient répondre différemment en fonction des profils de décharge des neurones DA. En effet, la décharge phasique DAergique module les D1 de faible affinité et pourrait être cruciale dans l'encodage des comportements gratifiants. A l'inverse, la stimulation des D2 de haute affinité suite à une décharge tonique est supprimée par des stimulus aversifs (Grace et al., 2007, Mirenowicz and Schultz, 1994, Mirenowicz and Schultz, 1996, Ungless, 2004, Ungless et al., 2004). Enfin, la déplétion DAergique dans le striatum entraîne une diminution de la densité des épines et des synapses glutamatergiques spécifiquement dans les MSNs striatopallidaux (Day et al., 2006). Ainsi, des changements de niveaux DAergiques dans le striatum altèrent de manière différentielle l'activité des efférences directes et indirectes de cette population neuronale.

b. Plasticité synaptique

Une hypothèse permettant de donner une explication cellulaire aux expériences d'association du contexte et de la récompense est que la dopamine permet de débloquent la plasticité structurale des épines des MSNs lorsque sa libération corrèle temporellement avec l'activation des récepteurs glutamatergiques. Cette hypothèse de *verrou* a été démontrée dans les travaux de Yagishita et al. (2014) dans lesquels les auteurs ont infecté les neurones de la VTA avec un AAV exprimant la channelrhodopsin ChR2. Ainsi la stimulation lumineuse au niveau du NAcc, a permis d'activer les fibres DAergiques et de créer sur tranche de NAcc, une libération temporaire et importante de DA. Les auteurs montrent que le glutamate décafé en face d'une épine de MSN-D1 augmente faiblement la taille de celle-ci. En revanche, ce phénomène est largement amplifié lorsque les fibres dopaminergiques sont activées dans une brève fenêtre temporelle (entre 0,3 et 2 secondes) après le décafé de glutamate. Le dialogue dopamine-glutamate, qui est essentiel aux adaptations comportementales, est donc primordial également pour la plasticité structurale des épines dendritiques au niveau du NAcc.

Le rôle crucial de la neuromodulation DAergique striatale a également été observé au niveau de la formation de nouvelles épines de MSNs en culture primaire (Fasano et al. 2012). Les auteurs ont observé que la présence de DA dans un milieu de mono-cultures striatales augmente le nombre de protrusions dendritiques. Il est intéressant de noter qu'en co-cultures cortex-striatum, l'inhibition des récepteurs DAergiques diminue la densité spinale. La dopamine semble donc être un élément crucial pour la formation du réseau synaptique au niveau du striatum au cours du développement.

Des résultats récents appuient cette idée de coopération entre les systèmes DAergiques et glutamatergiques dans la formation *in vivo* du réseau cortico-striatal durant le développement. Il a ainsi été montré que l'injection d'un agoniste D1 dans le striatum dorsal suffit à l'établissement de nouvelles synapses actives en quelques heures chez la souris âgée de 10 jours. De plus l'activation *in vitro* de la sous-unité $G_{\alpha s}$ dans les MSNs permet de mimer cette spinogénèse après le décafé de glutamate (Kozorovitzkiy et al. 2015).

C. Implications comportementales

Les neurones DAergiques de la VTA ont initialement été associés au plaisir, cependant cette vision s'est complexifiée au fil des années, comme nous allons le voir dans cette section. D'autre part les neurones DAergiques présentent différents modes de décharges ayant des conséquences fonctionnelles distinctes. En effet, les neurones DAergiques peuvent relarguer leur neuromodulateur selon deux modes, l'un tonique, l'autre phasique. Dans leur mode tonique, les cellules DAergiques maintiennent un niveau basal et stable de libération de DA dans leurs structures cibles, qui permet le fonctionnement normal de nombreux circuits neuronaux (Shultz, 2007). Le rôle fonctionnel de cette libération tonique n'est pas encore connu (Puig et al., 2014). Chez le rat, il a été montré que l'attente pour une récompense distante est associée à une augmentation graduelle

(montée en puissance – ramp up) de DA dans le striatum, pouvant constituer un mécanisme du maintien de la motivation lors de tâches où la récompense est différée (Howe et al., 2013). Dans leur mode phasique, ces neurones augmentent ou diminuent brusquement leurs taux de décharge pendant 100 à 500 ms, entraînant des changements importants des niveaux de DA dans leurs structures cibles, pouvant perdurer pendant plusieurs secondes (Schultz, 1998, 2007). Le rôle causal de l'activité phasique de ces neurones dans les processus d'apprentissage et motivationnels a été mis en évidence. Ainsi, la stimulation optogénétique des neurones DAergiques de la VTA n'entraîne une forte CPP que lorsque cette stimulation est administrée selon un profil d'activation phasique (Tsai et al., 2009). Inversement, la mutation du récepteur NMDA dans les neurones DAergiques, qui altère spécifiquement l'activité phasique sans interférer avec l'activité tonique de ces neurones, entraîne un déficit d'apprentissage associatif lié à la récompense (Zweifel et al., 2009 ; Cieślak and Parkitna, 2018).

1. Fonctions comportementales des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale

La VTA est une structure hétérogène du cerveau moyen qui joue un rôle majeur dans la régulation des différentes fonctions cérébrales adaptatives liées au traitement de la récompense et de la motivation. Cette région est principalement composée de neurones DAergiques (55% à 65%), le reste étant constitué d'environ 30% de neurones GABAergic et de 5% de cellules glutamatergiques (Hnasko et al., 2012 ; Steffensen et al., 1998).

Pendant longtemps, la DA a été désignée comme le neurotransmetteur du plaisir. Ceci est lié au fait qu'elle est libérée en réponse à des stimuli plaisants ainsi qu'après la consommation de drogues dont les effets, du moins lors des premières administrations, possèdent une forte composante hédonique. Plusieurs études ont cependant infirmé cette hypothèse pourtant séduisante. En effet, la lésion des neurones DA ou l'invalidation génétique de la tyrosine hydroxylase (TH) permettant la synthèse de dopamine chez la souris, n'empêchent pas les animaux de montrer une préférence hédonique pour une solution de sucrose (Berridge and Robinson, 1998 ; Cannon and Palmiter, 2003).

C'est au cours des années 1990 que l'activité des neurones DAergiques de la VTA a été associée à une fonction prédictive/anticipative et repensée dans le cadre du modèle d'apprentissage dit d'erreur de prédiction de la récompense (reward prediction error, RPE). Selon ce modèle, le cerveau peut être comparé à une « machine à produire des prédictions » sur la base de modèles stockés en mémoire. Pour chacune de ces prédictions, un résultat est finalement expérimenté, vécu. La différence entre la prédiction et le résultat constitue l'erreur de prédiction, qui est considérée comme étant un mécanisme fondamental par lequel le cerveau apprend à partir de l'expérience. Si l'erreur est faible, l'apprentissage, ou la correction du modèle l'est aussi. En revanche, en cas d'erreur importante, la prédiction doit être mise à jour afin d'assurer une meilleure anticipation lors des expériences futures (Watabe-Uchida et al., 2017).

L'idée que la RPE guide l'apprentissage a d'abord émergé dans le champ de la psychologie, avec des travaux pionniers ayant révélé que de simples répétitions ne sont pas toujours suffisantes pour que les animaux forment une association durable entre un stimuli et un résultat (Bush and Mosteller 1951, Rescorla and Wagner 1972). En effet, pour qu'un apprentissage soit optimal, la surprise (*i.e.* un résultat différent de celui attendu) s'avère être un élément crucial. A partir de 1994, des enregistrements de neurones unitaires *in vivo* chez le singe, ont mis en évidence la similarité entre le taux de décharge des neurones DAergiques et le signal RPE (Mirenowicz and Schultz 1994, Montague et al. 1996, Schultz et al. 1997, Waelti et al. 2001). Ainsi, lorsqu'un singe reçoit une goutte de jus de pomme (stimuli très récompensant) de manière inattendue, les neurones DAergiques déchargent une bouffée de potentiels d'actions. Si l'animal apprend à attendre cette récompense, via un conditionnement pavlovien (association systématique avec un stimuli qui en prédit la survenue, par exemple un signal sonore), la décharge DAergique *n'est plus observée au moment de la récompense*, mais *avant* que celle-ci n'advienne, c'est-à-dire au moment du signal auquel elle est associée. Enfin, dans le cas où cette récompense attendue n'est plus délivrée, les neurones DAergiques cessent leur activité de décharge au moment précis où elle était attendue (Hollerman et al. 1998). Ensemble, ces résultats suggèrent que les neurones DAergiques signalent la différence entre la récompense prédite, attendue, et celle effectivement reçue. Lorsque la récompense est plus importante qu'attendu, les neurones DAergiques déchargent, lorsque l'anticipation correspond à l'expérience vécue, aucune réponse DAergique n'apparaît et enfin, lorsque la récompense est inférieure aux attentes, leur activité est supprimée.

Au cours de ces vingt dernières années, des études d'enregistrements électrophysiologique et électrochimique ont également démontré un profil d'activité DAergique concordant avec les RPEs chez le rat et l'humain (Day et al. 2007, Flagel et al. 2011, Hart et al. 2014 ; D'Ardenne et al., 2008). Ces travaux ont en outre permis de préciser les caractéristiques encodées par les neurones DAergiques dans la détermination de la valeur gratifiante des stimuli. Ainsi, la probabilité, la magnitude et même les préférences subjectives sont autant de variables que reflète le signal DAergique (Fiorillo et al., 2013 ; Bayer and Glimcher 2005, Bayer et al. 2007 ; Lak et al., 2014).

Un autre degré de complexité est apparu avec l'identification de neurones DAergiques qui répondent (*i.e.* sont excités) aux stimulus saillants, qu'ils soient gratifiants ou aversifs, mais ne répondent pas aux stimulus neutres (Horvitz, 2000 ; Joshua et al., 2008 ; Brischoux et al., 2009 ; Matsumoto and Hikosaka, 2009). Bromberg-Martin et al (2010) ont proposé de distinguer ces neurones DAergiques de ceux décrits précédemment dans le cadre de la théorie de la RPE. Selon ces auteurs, ces derniers constituent un système d'encodage de la *valeur* motivationnelle impliqué spécifiquement dans le traitement de la récompense, de la poursuite, de l'évaluation et de l'apprentissage de la valeur des stimulus. En revanche, le second groupe constitue un système d'encodage de la *saillance* motivationnelle impliqué dans la détection et le traitement des informations sensorielles saillantes (*i.e.* prédictives d'un stimulus d'intérêt, c'est-à-dire de valeur non neutre), et permettant d'apprendre

à détecter, à prédire et à répondre aux stimulus revêtant de l'importance (hautement significatifs) pour l'individu.

Voie VTA-NAcc vs VTA-PFC

Il convient finalement d'ajouter qu'en plus de ces distinctions en termes de populations neuronales, les différentes structures de projection de ces cellules DAergiques ont été associées à des fonctions distinctes. Alors que dans le NAcc l'activité DAergique est associée aux processus motivationnels, les terminaisons DAergiques du PFC sont quant à elles largement impliquées dans les fonctions cognitives supérieures. En effet, alors que l'activation optogénétique des axones DAergiques dans le NAcc suffit à induire une CPP, une activation des terminaisons axonales DAergiques dans le PFC n'entraîne pas de CPP (Popescu et al., 2016 ; Ellwood et al., 2017).

Des études génétiques ont mis en évidence le rôle de l'activité DAergique dans le PFC dans la mémoire de travail. Chez l'humain, un haut niveau d'expression des mRNA de COMT est observé dans le PFC et dans l'hippocampe, en contraste avec leur faible niveau d'expression dans le striatum (Matsumoto et al, 2003). Un polymorphisme d'un unique nucléotide, causant la mutation du codon 158 Valine en Methionine, a été trouvé pour le gène humain codant pour COMT (Lachman et al, 1996). Cette mutation est propre aux humains, et diminue l'activité enzymatique de COMT de 40% dans les tissus du PFC. Du fait de la faible expression de DAT dans le PFC, ce polymorphisme COMT-Met aboutit à une augmentation des concentrations de DA dans cette structure (Chen et al., 2004). Chez l'humain, cette mutation est associée à de meilleures performances en mémoire de travail ainsi qu'à une flexibilité cognitive accrue (Egan et al., 2001 ; de Frias et al., 2010). Chez la souris, la génération de lignées transgéniques a permis de montrer qu'une inactivation complète de Comt entraîne une augmentation des niveaux basaux de DA dans le PFC, sans en altérer la concentration dans le striatum (Gogos et al, 1998). Risbrough et al., (2014) ont récemment généré une lignée de souris (mâles et femelles) mutées pour le gène COMT, induisant chez ces animaux l'expression de l'allèle humain Met. Les porteurs Met/Met ainsi obtenus ont une activité enzymatique réduite de 30% dans le PFC comparativement aux animaux Val/Val. Les auteurs ont ensuite testé les performances de mémoire de travail spatiale de ces mutants dans un test d'alternance spontanée dans un labyrinthe en T. Ce test exploite la tendance naturelle des rongeurs à favoriser l'exploration d'un nouvel environnement plutôt qu'une localisation familière. Ainsi, dans un labyrinthe en T constitué d'un couloir central au bout duquel deux bras de directions opposées sont accessibles au rongeur, celui-ci tendra spontanément à explorer ces bras de manière alternée (Dudchenko, 2004). Du fait que l'animal doit garder en mémoire le bras exploré lors de l'essai précédent, ce test est considéré comme une évaluation de la mémoire de travail. Les souris Met/Met, des deux sexes, alternent significativement plus que les animaux Val/Val, indiquant une meilleure performance de WM pour les animaux dont l'activité DAergique est augmentée dans le PFC. Notons qu'un traitement au Tolcapone des souris Val/Val entraîne une amélioration significative de leurs performances à ce test, confirmant l'implication de Comt dans les phénotypes observés.

L'utilisation de techniques invasives chez le primate et le rongeur ont fournis des résultats cruciaux permettant de préciser le rôle de la DA et de ses récepteurs au niveau du PFC dans la mémoire de travail. Chez le singe et la souris, des lésions, induites par la neurotoxine 6-hydroxydopamine (6-OHDA), des neurones DAergiques dans le PFC altèrent fortement les compétences de mémoire de travail spatiale (Brozoski et al., 1979 ; Bubser and Schmidt, 1990). Inversement, chez le singe, des enregistrements de microdialyse *in vivo* ont révélé une augmentation des niveaux de DA extracellulaire dans le PFC pendant la période de délais d'un test d'alternance spatiale (Watanabe et al., 1997). De manière similaire, une étude de microdialyse chez le rat a démontré que, pendant la période de recherche d'une récompense alimentaire dans un labyrinthe radial, une augmentation phasique de DA dans le PFC est observée et que la magnitude de cet efflux DA est prédictive des performances de mémoire de travail (Phillips et al., 2004). Des manipulations pharmacologiques locales ont mis en évidence le rôle spécifique du récepteur D1R dans ces processus. Chez le singe, l'injection locale d'antagonistes de D1 (SCH23390 ou SCH39166), mais pas de D2 (sulpiride), dans le PFC entraîne un déficit dans une tâche de réponse oculomotrice différée (Sawaguchi and Goldman-Rakic, 1991, 1994). Des résultats similaires sont observés chez le rat traité localement au SCH23390 (mais pas chez les animaux ayant été injecté au sulpiride) avec une réduction des performances de mémoire de travail dans un labyrinthe radial où l'animal doit mémoriser, lors d'un entraînement préalable, les informations lui permettant d'accéder une récompense alimentaire après un délais (Seamans et al., 1998).

La régulation des performances en mémoire de travail par les D1R dans le PFC suit une courbe en U inversé avec un niveau optimal d'activation requis pour des performances adéquates. Ainsi, de même que le blocage de D1R réduit les performances de mémoire de travail, leur suractivation chez le rongeur et le singe aboutit aux mêmes conséquences (Murphy et al., 1996 ; Zahrt et al., 1997 ; Cai and Arnsten, 1997). L'activité des D1R est fortement impactée par le niveau de stress des individus. Il a été montré qu'un stress aigu (*i.e.* chocs électriques, pinçage de queue) induit une augmentation de la libération de DA dans le PFC (Roth et al, 1988 ; Finlay et al., 1995). D'autre part, l'exposition à un stress sonore, qui altère les compétences cognitives chez l'humain, diminue également les performances des singes et des rongeurs dans des test de mémoire de travail spatiale. Les déficits observés dans ce cas sont attribuables à une suractivation des D1R, puisqu'un traitement avec un antagoniste D1R permet de restaurer des compétences normales.

Dans le PFC, des manipulations optogénétiques ont mis en évidence certains des mécanismes par lesquels la DA régule, en plus de la mémoire de travail, d'autres fonctions cognitives complexes telles que la flexibilité cognitive et l'apprentissage. Dans une tâche d'apprentissage associatif, alors qu'une activation optogénétique des fibres VTA-mPFC *après* la présentation d'un stimulus conditionnel n'entraîne pas de renforcement comportemental, une stimulation de ces neurones *au moment* d'un signal sonore précédant la survenue d'une récompense accélère l'apprentissage de cette association par rapport à des souris non stimulées (Popescu et al., 2016). Ce résultat indique qu'une libération DAergique transitoire dans le mPFC ne module pas

directement le comportement, mais facilite l'apprentissage successif des associations entre une récompense et un indice contextuel (saillant), permettant d'en prédire la survenue. Dans une autre étude, le rôle de ces neurones dans la flexibilité cognitive a été mis en évidence dans une tâche de discrimination permettant d'accéder à une récompense alimentaire (Ellwood et al., 2017). Après que les animaux ont appris une règle leur permettant d'accéder à la récompense, l'apprentissage d'une nouvelle règle est profondément altéré par la stimulation optogénétique des neurones VTA-mPFC. Plus spécifiquement, les animaux stimulés de façon tonique sont persévérants, c'est-à-dire qu'ils continuent d'appliquer la règle apprise initialement. Inversement, les souris stimulées de manière phasique n'appliquent aucune stratégie et se comportent aléatoirement. Ces effets apparaissent spécifiques des projections VTA-mPFC puisqu'ils ne sont pas observés lorsque les auteurs activent les projections VTA-NAcc. Les auteurs ont ensuite montré qu'une activation phasique des fibres VTA-mPFC en lieu et place de la récompense, et délivrée de manière concomitante au moment où l'animal aurait dû y accéder, ne permet ni l'apprentissage de la règle ni son maintien chez une souris l'ayant préalablement apprise. Finalement, dans une dernière expérience, les souris ayant appris la règle d'association reçoivent une activation phasique unique dès lors qu'un choix incorrect est effectué, puis continuent à être testées selon le même critère d'apprentissage. Ces animaux montrent des taux d'erreurs plus importants que des animaux non stimulés. Ensemble, ces résultats indiquent que l'activité phasique des neurones DA projetant au mPFC n'est pas nécessairement impliquée dans le renforcement d'actions spécifiques, mais participe plutôt au contrôle cognitif relatif au maintien ou à la déviation d'une association indice-récompense préalablement apprise.

2. Implication des structures mésocorticolimbiques dans les comportements sociaux

De nombreux systèmes ont été impliqués dans la régulation des comportements sociaux. Parmi les messagers ayant été les plus étudiés dans ce contexte, outre la dopamine, citons la sérotonine, l'ocytocine ou encore l'arginine vasopressine (pour revue : Watanabe and Yamamoto, 2015 ; Sandi and Haller, 2015). Je reviendrai sur ces systèmes dans la discussion générale. Dans cette section, je me focaliserai sur les structures cibles de la dopamine et sur l'activité de ce neuromodulateur en lien avec les comportements sociaux. Dans la section suivante, je décrirai plus spécifiquement certains résultats ayant montré son implication dans la régulation des relations de dominance.

a. Cortex préfrontal

De nombreuses études ont démontré l'importance du vmPFC dans les aspects motivationnels et récompensant des comportements sociaux. Chez l'humain, une lésion de cette structure entraîne de l'isolement social, de l'apathie ainsi qu'une diminution des comportements prosociaux dans plusieurs jeux collaboratifs (Barrash et al., 2000 ; Krajbich et al., 2009). Les sujets présentant un profil psychopathique, montrent par ailleurs une diminution spécifique de l'activité du vmPFC dans un contexte de coopération (Rilling et al., 2007). De plus, cette région est engagée lorsque des sujets ressentent de l'acceptation sociale et lors de l'apprentissage d'indices

qui prédisent une récompense sociale (Moor et al., 2010 ; Lin et al., 2012). Enfin, cette structure a été impliquée dans le trouble du spectre de l'autisme et la schizophrénie, avec des altérations de l'activité (hypoactivité) et de la connectivité à d'autres structures pariétales, associées à des déficits sociaux et à une difficulté à opérer une distinction entre soi et autrui (Kana et al., 2009 ; Kana et al., 2015 ; Mohnke et al., 2016).

Cette distinction entre soi et autrui apparaît particulièrement importante dans le contexte des organisations sociales, où chaque membre doit être capable de percevoir son propre statut au sein du groupe ainsi que celui de ses conspécifiques afin d'adapter au mieux son comportement (Rowell, 1974 ; Watanabe and Yamamoto, 2015). Chez l'humain, les mécanismes neuronaux à la base d'une telle perception reposent principalement sur le PFC et ses interactions avec des structures subcorticales telles que l'amygdale et le NAcc, permettant d'interpréter la valeur émotionnelle (stressante ou gratifiante) associée aux changements de statut (Wang et al., 2014 ; Watanabe and Yamamoto, 2015). Chez le macaque, le volume de la matière grise dans les portions rostrales et dorsales du PFC corrèle avec la taille du réseau social alors que chez l'humain le volume de la matière grise du vmPFC varie avec les compétences de mentalisation (capacité de se comprendre soi-même et de comprendre les autres en termes d'états mentaux intentionnels) et la taille du réseau social (Sallet et al., 2011 ; Noonan et al., 2014 ; Lewis et al., 2011). Une étude de neuroimagerie chez l'humain a également montré le rôle des sous-régions dlPFC et OFC dans la conformité aux normes sociales. Dans cette étude, les sujets expérimentaux participent, en binôme, à une tâche de répartition de gains. Cette tâche peut inclure ou non la possibilité pour les sujets d'être sanctionnés en cas de désaccord sur cette répartition. Dans ce contexte, la menace d'une sanction constitue un incitateur puissant à la collaboration. Les auteurs montrent que la collaboration corrèle avec l'augmentation de l'activité dans les sous-régions dlPFC et OFC (Spitzer et al., 2007).

Le rôle du PFC latéral dans la perception de la hiérarchie a également été démontré. Ainsi, la visualisation d'un individu occupant une place supérieure dans une hiérarchie active le dlPFC dans des conditions de hiérarchie stables et instables mais n'active le mPFC et l'amygdale que dans des conditions de hiérarchie instables (Zink et al., 2008). Cela suggère que les régions latérales du PFC pourraient être importantes pour la connaissance de sa propre place dans une hiérarchie, alors que l'activité dans le mPFC et l'amygdale participerait à la coordination des comportements appropriés lorsqu'une hiérarchie évolue, et que les connaissances relatives aux rapports de dominance doivent être continuellement mises à jour. En accord avec ces vues, les patients souffrant de lésions au niveau du vmPFC et médian sont incapables de réguler leur comportement en fonction de leur rang au sein d'une organisation professionnelle, indiquant qu'un dommage dans ces zones entraîne un déficit dans la compréhension des indices sociaux dictés par la hiérarchie (Karafin et al., 2004).

Chez le rongeur, l'étude des conséquences comportementales de lésions au niveau du PFC a fourni la preuve de son rôle nécessaire dans la régulation des comportements sociaux. Par exemple, la lésion du COF chez le

rat perturbe le comportement de jeu et augmente l'agressivité (Pellis et al., 2006 ; Rudebeck et al., 2006). Les lésions du ACC perturbent la mémoire sociale et réduisent l'intérêt social alors que des lésions dans la région PL accroissent l'investigation sociale, probablement en raison d'une augmentation de l'agressivité (Rudebeck et al., 2006 ; Avale et al., 2011). Plus spécifiquement, le PFC a été impliqué dans le codage de nombreuses caractéristiques liées aux comportements de dominance. Chez le singe, l'enregistrement électrophysiologique des neurones dans le PFC lors d'une prise alimentaire a révélé des profils d'activation opposés en fonction des positions sociales des individus testés. Ainsi, alors que l'activité de ces neurones est augmentée chez le dominant, elle est au contraire diminuée chez le dominé. Il est intéressant de noter que dans cette étude, lorsque l'animal subordonné est pairé avec un individu de rang inférieur, les profils de décharge s'adaptent en fonction du nouveau rapport de dominance, avec une augmentation de la décharge chez le singe subordonné dans la phase précédente et une diminution d'activité chez le singe nouvellement introduit (Fujii et al., 2009).

Des résultats récents ont permis de préciser les mécanismes impliqués au niveau de cette structure pour l'établissement, le maintien et la modification du rang social. Zhou et al. (2017) ont montré que la décharge des neurones pyramidaux du dmPFC (ACC et PL) augmente spécifiquement pendant la phase d'effort de poussée lors d'une confrontation dans le tube. Sur la base de cette observation, les auteurs ont montré qu'une stimulation optogénétique spécifique de cette population neuronale entraîne la victoire de souris précédemment subordonnées dans le test de préséance. De plus, la répétition de ces stimulations induit un maintien à long terme du nouveau statut de dominance, associé à un renforcement synaptique des projections depuis le thalamus dorsomédian. Ces effets caractérisent ce que les auteurs nomment le « winner effect », autrement dit la capacité des victoires passées à favoriser des victoires lors de confrontations futures. Finalement, l'introduction d'une dépression ou d'une potentialisation à long terme des connexions synaptiques entre ces structures, permet d'entraîner, respectivement, des défaites ou des victoires dans le tube, montrant leur rôle causal dans le maintien d'un statut de dominance spécifique. Ensemble, ces résultats montrent l'importance de l'expérience individuelle relative aux interactions agonistiques passées dans l'acquisition ultérieure du statut social.

b. Amygdale

L'amygdale est généralement considérée comme le centre de la réactivité émotionnelle (Ledoux, 2007). De plus, cette région du cerveau est très sensible aux informations sociales telles que la fiabilité et les récompenses sociales (Adolphs, 2010). La première étude ayant montré la fonction de l'amygdale dans la régulation de comportements sociaux a révélé que les singes de haut rang présentant des lésions chirurgicales de l'amygdale perdent leur statut au sein de la hiérarchie et deviennent soumis (Rosvold et al., 1954). Des études ultérieures ont montré que des lésions bilatérales sélectives de l'amygdale provoquent une insensibilité aux signaux sociaux menaçants ainsi qu'une réduction des latences de contact avec des singes non familiers comparativement aux animaux non lésés (Machado and Bachevalier, 2007 ; Emery et al., 2001).

De manière congruente, une lésion bilatérale de l'amygdale chez l'humain provoque une altération des jugements sociaux relatifs à la fiabilité des personnes non familières et entraîne des comportements de promiscuité inappropriés occasionnant des pertes d'emploi régulières (Adolphs et al., 1995, 1998). Les patients atteints de dommages dans cette région montrent en effet une dérégulation de leur distance d'interaction interpersonnelle avec une distance moyenne de 34 cm contre 76 cm chez les individus témoins (Kennedy et al., 2009). Ces résultats suggèrent que l'amygdale est impliquée dans la détection de la distance interpersonnelle qui constitue, chez de nombreuses espèces, un indicateur non verbal de la perception de la dominance sociale en termes de territorialité (Hall et al., 2005).

L'activité de l'amygdale est également modulée par des facteurs liés à la stabilité et à la nature (sociale ou non) de la hiérarchie considérée. Zink et al. (2008) ont ainsi montré, par imagerie fonctionnelle chez des individus sains participant à un jeu basé sur des classements hiérarchiques virtuels, que l'activité de l'amygdale et du mPFC augmente davantage lorsque le joueur est confronté à un adversaire de rang supérieur et que le résultat de la confrontation impacte le classement des participants. De plus, l'amygdale participe à la formation d'inférences relatives au classement hiérarchique (Kumaran et al., 2012). Ainsi, chez des individus sains devant émettre un jugement quant au niveau hiérarchique de divers stimulus (sociaux ou non sociaux), l'activité de l'amygdale corrèle avec le degré de confiance subjective associé à l'inférence émise uniquement dans le cas de stimulus sociaux. Dans une phase successive où les participants étaient amenés à décider d'une somme d'argent à investir dans un projet dont la probabilité de succès dépendait du classement hiérarchique estimé, l'activité de l'amygdale corrélait spécifiquement avec le rang inféré pour des stimulus sociaux alors qu'aucune corrélation n'était observée dans une situation contrôle où aucun investissement monétaire n'était engagé. Ensemble, ces résultats suggèrent que l'activité dans l'amygdale sous-tend l'apprentissage des rapports de dominance et que cet encodage est soumis à une modulation par des facteurs motivationnels (quantité de récompense escomptée en contexte de confrontation et de collaboration).

Enfin, des caractéristiques morphologiques de l'amygdale ont été associées à la dominance sociale. Ainsi le score d'inférence sociale corrèle avec le volume de matière grise dans l'amygdale chez l'humain et les singes macaques (Kumaran et al., 2012 ; Noonan et al., 2014). Chez ces derniers, les auteurs ont montré que la taille de l'amygdale est positivement corrélée au statut social de l'animal.

c. Le noyau accumbens

Dans l'étude de Zink et al. (2008) rapportée dans la section précédente, les auteurs ont également montré que la visualisation d'un visage d'un opposant de rang supérieur déclenche une activation plus importante du NAcc comparativement à la visualisation d'un opposant subordonné. Les auteurs en concluent que l'activation de cette région découle de l'attribution d'une plus grande valeur (ou saillance) à un joueur de plus haut statut que soi. En revanche, cette activation n'est pas observée lorsque le participant remporte une victoire face à un ordinateur suggérant une modulation spécifique de l'activité de cette région sur la base de critères sociaux et

hiérarchiques. Cet accroissement de l'activité dans le NAcc pourrait refléter une sensibilité plus importante des récompenses liées à un contexte de compétition sociale. En accord avec cette hypothèse, les participants de cette étude déclarent être plus motivés à vaincre lorsque qu'ils jouent contre un adversaire humain que lorsqu'ils sont confrontés à un ordinateur.

Une autre étude d'imagerie rapporte que cette modulation de l'activité du striatum ventral est fonction du statut social subjectif des participants (Ly et al., 2011). Ainsi, après avoir été soumis à un questionnaire permettant d'évaluer leur statut social subjectif (MacArthur Scale of Subjective Social Status), les enregistrements par fMRI ont montré que l'activité dans le NAcc est dépendante de l'interaction entre le statut subjectif du participant et le statut social d'un visage humain présenté sur un écran. Plus précisément, les individus de haut statut subjectifs présentent une activité accrue face à des visages de personnes de haut statut, et inversement, les personnes se considérant comme étant de bas statut social présentent une augmentation spécifique d'activité dans cette région face à des visages de bas statut. Ainsi, l'activité striatale semble encoder le classement social selon une sensibilité asymétrique, avec une activité maximale de cette structure pour les informations relatives à son propre rang.

Chez la souris, une étude d'optogénétique a montré que l'activation des MSNs-D1R du NAcc est nécessaire et suffisante au déclenchement de comportements d'approche pro-sociaux. Ces travaux indiquent également une augmentation de la fréquence de décharge des neurones du NAcc associée à l'interaction avec un individu non familier dans le test des trois chambres, démontrant ainsi que l'activité dans cette structure constitue un corrélat des comportements pro-sociaux natifs, indépendamment de toute manipulation expérimentale exogène (Gunaydin et al., 2014).

Ces résultats contrastent avec d'autres études ayant montré que des défaites sociales répétées entraînent une augmentation de l'activité DA dans l'ATV associée à de l'aversion sociale et qu'un blocage spécifique de cette population neuronale est suffisant pour restaurer des niveaux basaux d'interaction sociale (Barik et al., 2013 ; Cao et al., 2010 ; Chaudhury et al., 2013). Nous reviendrons plus en détail sur le lien entre système DA et défaites sociales dans une section dédiée (p55).

3. Implication de la dopamine dans les comportements sociaux

a. Dopamine et sociabilité

La motivation sociale inclue la volonté de rechercher l'interaction sociale et la gratification liée à cette interaction. Des études récentes ont mis évidence l'aspect récompensant des interactions sociales. Chez l'humain, des variations génétiques des voies de signalisation DAergique et des changements d'activité spécifiques dans les structures où ce neuromédiateur est impliqué, sont associés à la régulation des comportements sociaux appétitifs. Ainsi, la présence d'un allèle spécifique de *slc6a3* (gène codant pour DAT),

soupçonné d'être associé à une augmentation de DA dans le striatum, favorise l'approche sociale dans un test d'approche-évitement (Enter et al., 2012). Ce résultat est spécifique aux visages heureux, de manière congruente avec le rôle de la DA striatale dans l'approche des stimulus socialement récompensant.

L'aspect gratifiant des comportements sociaux peut également être montré via les études de patients atteints de troubles du spectre de l'autisme (Autism spectrum disorder, ASD) chez lesquels les déficits sociaux pourraient être expliqués par une réduction du plaisir lié à l'interaction avec autrui. Par exemple, il a été montré que les patients ASD présentent un déficit d'apprentissage des choix permettant l'obtention de récompenses sociales (visage heureux vs. visage énervé), alors qu'aucune altération n'est observée dans le cas d'une récompense de nature monétaire. Ce déficit a été associé à une diminution de l'activité frontostriatale (ACC, vPFC et striatum) que les auteurs interprètent comme une altération de l'encodage des aspects gratifiants liés aux stimulus sociaux (Scott-Van Zeeland et al., 2010 ; Lin et al., 2012). Les auteurs montrent également que chez les enfants sains, cette activité frontostriatale est positivement corrélée avec des compétences de réciprocité sociale (Scott-Van Zeeland et al., 2010).

Plus spécifiquement, plusieurs mutations en lien avec la signalisation DAergique mésolimbique ont également été associées à un risque d'ASD. Un gène haplotype de D1R, ainsi qu'un polymorphisme d'un seul nucléotide du gène codant pour D3R ont été associés à un risque accru d'ASD (Hettinger et al. 2008 ; Staal, 2015). Des mutations du gène *slc6a3* entraînant un accroissement de l'expression de DAT, et donc probablement des niveaux de synthèse plus faibles de DA, sont associées à une anxiété sociale accrue chez les enfants atteints d'ASD (Gadow et al. 2008). De manière générale, les troubles des comportements sociaux se retrouvent dans la plupart des maladies psychiatriques comme la dépression, l'addiction ou la schizophrénie (Lee and Green, 2016). Comme nous allons l'aborder plus tard, le système DAergique est également impliqué dans l'ensemble de ces pathologies.

Chez le rat, l'enregistrement par voltamétrie, montre une multiplication par six des niveaux de DA dans le striatum ventral pendant l'interaction avec un conspécifique non familial. Cet effet disparaît lors des rencontres successives démontrant un phénomène d'habituation. La libération initiale de DA peut alors être interprétée comme reflétant la préférence spontanée des rongeurs pour les indices sociaux nouveaux (Robinson et al., 2002, 2011). Chez la souris, l'interaction avec un pair, indépendamment de son sexe, entraîne une préférence de l'endroit où celle-ci a eu lieu par rapport à un endroit dans lequel l'animal est laissé seul, ce qui suggère qu'un épisode social, même bref, peut avoir une valeur de conditionnement positive (Panksepp et al. 2007).

Les premières démonstrations de l'implication de la DA dans la régulation des comportements sociaux ont été fournies par des manipulations pharmacologiques chez le rongeur. Ainsi, l'administration d'agonistes ou d'antagonistes des récepteurs D2 (quinpirole ou sulpiride) entraîne, respectivement, une augmentation des comportements défensifs chez la souris naïve, et la restauration des interactions sociales suite à des défaites

par un conspécifique (Puglisi-Allegra and Cabib, 1997). Chez la souris, une étude a récemment montré qu'une activation optogénétique des neurones DA de la VTA projetant spécifiquement dans le NAcc entraîne une augmentation du temps d'interaction avec un conspécifique non familier (Gunaydin et al., 2014).

b. Dopamine et rangs sociaux

Chez le primate, des études d'imagerie ont permis de mettre en évidence des associations entre le rang social et le système DA de récompense. Chez le singe *cynomolgus*, des images par PET révèlent que les individus dominants présentent des niveaux de liaison au D2 plus importants que leurs congénères qui leur sont subordonnés, indiquant une quantité plus importante de ces récepteurs ou une diminution de la dopamine libérée chez les premiers (Grant et al., 1998). En 2002, Morgan et al., ont précisé la dynamique de cette régulation différentielle de D2 en montrant que c'est l'acquisition du statut de dominance qui induit une augmentation du niveau d'expression de ce récepteur dans les ganglions de la base. De même, chez l'humain, le potentiel de liaison des récepteurs D2/D3 dans plusieurs régions striatales dont la portion ventrale, corrèle positivement avec le statut social subjectif et le niveau perçu de soutien social, tels que mesurés par des tests standardisés (Martinez et al., 2010). De manière congruente, l'administration d'antagoniste D2, mais pas du récepteur D1, atténue la dominance sociale chez le macaque et la souris spécifiquement lorsque les animaux de rang supérieur sont traités, montrant le rôle du récepteur D2 dans le maintien d'une hiérarchie stable (Yamaguchi et al., 2016 ; Yamaguchi et al., 2017).

III. Dépression, addiction et système mésocorticolimbique

J'ai montré que le système mésocorticolimbique joue un rôle central dans les effets renforçants des récompenses naturelles, incluant les comportements sociaux, qu'il participe à la perception et à l'évaluation des rapports de dominance et que son activité est étroitement associée au statut social objectif (primate non humain et souris) et subjectif (humain) des individus.

Ce circuit DAergique, parce qu'il constitue le substrat motivationnel de nos actions en vue de nous faire plaisir, constitue une cible centrale des drogues d'abus. Celles-ci détournent cette voie neuronale en induisant artificiellement un sentiment de bien-être servant normalement l'apprentissage des comportements adaptatifs. De manière similaire, les processus motivationnels largement altérés dans les cas de dépression ont été associés, entre autres, à une dysfonction du système de récompense. Le développement de modèles murins a permis de préciser le rôle de la voie mésocorticolimbique dans l'émergence des phénotypes associés à ces psychopathologies.

La dépression et la dépendance aux drogues présentent des étiologies multifactorielles, impliquant des facteurs génétiques et environnementaux dont le stress comme nous le verrons au chapitre 3.

A. La dépression

1. Critères diagnostics et épidémiologie

Avec 300 millions de personnes diagnostiquées dans le monde (4,4% de la population mondiale) et 7% de la population au sein de l'Union européenne, la dépression est un problème de santé publique majeur (Organisation mondiale de la santé, 2017 ; Eurostat, 2019). Les patients dépressifs présentent un risque plus élevé que la population moyenne de contracter d'autres maladies tels que la maladie coronarienne ou le diabète et présentent une aggravation du pronostic pour d'autres conditions médicales (Knol et al., 2006 ; Evans et al., 2005).

La dépression (major depressive disorder, MDD) est un trouble mental dont le diagnostic répond à des critères précis fixes par l'Organisation mondiale de la santé (CIM-10) et l'Association américaine de psychiatrie (DSM-5).

Voici les neuf symptômes caractéristiques de la dépression que définit le DSM-5. Pour que le diagnostic de dépression puisse être posé, le patient dépressif doit en présenter au moins cinq, presque tous les jours depuis au moins deux semaines, dont obligatoirement l'un des deux premiers de la liste :

- Une tristesse quasi-permanente, avec parfois des pleurs (humeur dépressive)
- Une perte d'intérêt et du plaisir à l'égard des activités quotidiennes, même celles habituellement plaisantes (anhédonie)
- Un sentiment de dévalorisation et de culpabilité excessif ou inapproprié
- Des idées de mort ou de suicide récurrentes, le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue
- Un ralentissement psychomoteur
- Une fatigue (asthénie), souvent dès le matin
- Une perte d'appétit, souvent associée à une perte de poids
- Des troubles du sommeil avec en particulier des insomnies matinales
- Des difficultés attentionnelles, de concentration et de mémorisation

Pour les patients qui présentent entre 5 et 7 symptômes, la dépression est considérée comme légère modérée. Au-delà de 8, elle est dite sévère.

2. Modèle de dépression chez le rongeur : le stress de défaite sociale chronique

Plusieurs aspects de la dépression peuvent être modélisés chez le rongeur. Le test de nage forcée permet ainsi d'évaluer la résignation (mais voir de Kloet and Molendijk, 2016 ; Molendijk and de Kloet, 2019) alors qu'un test d'interaction social fournit une mesure de l'aversion sociale. La motivation peut être testée via des

apprentissages opérants (tâche de progressive ratio) et l'anhédonie peut être mise en évidence dans un test de préférence pour le sucrose. Ces comportements de type dépressif peuvent être obtenus dans des modèles transgéniques ou à l'aide de protocoles de stress chronique. Parmi eux, citons à titre d'exemples le stress chronique imprévisible, la séparation maternelle, la contention et les défaites sociales répétées (chronic social defeat depression, CSDD).

Le CSDD ou CSDS (chronic social defeat stress) repose sur l'induction, suite à des interactions sociales antagonistes répétées, de réponses comportementales et physiologiques de type dépressif. Dans ce modèle, un rongeur mâle (intrus) est introduit dans la cage de résidence d'un autre rongeur mâle (résident) plus âgé, plus agressif (en le sélectionnant éventuellement parmi une lignée réputée pour son agressivité) et ayant idéalement un passif d'ancien reproducteur. Cette configuration assure une supériorité physique et des attaques systématiques du résident envers l'intrus. L'intrus est exposé quotidiennement, pendant cinq minutes, à des interactions antagonistes directes avec un résident, en prenant soin de n'occasionner aucune blessure. Il est en effet fondamental que le phénotype observé à l'issue de la procédure ne soit dû qu'à des facteurs de stress psychosociaux et non à d'éventuels mécanismes liés à l'immunité. Suite à l'agression, l'intrus est hébergé pendant 24 heures dans la cage de son agresseur, dont il est séparé par une paroi transparente et perforée afin de permettre une communication (olfactive, visuelle, tactile et auditive) continue entre ces individus. Cette séquence est répétée pendant 10 jours avec un nouveau résident. Ce traitement entraîne l'apparition, pour environ deux tiers des animaux testés (qualifiés de « susceptibles »), d'aversion sociale. Les individus du tiers restant, qui ne manifestent pas d'aversion sociale, sont qualifiés de « résilients ». Il a également été montré que chez les animaux susceptibles l'aversion sociale est aspécifique (évitement de conspécifiques non agressifs) et persistante (perdurant plusieurs semaines après la dernière défaite, malgré un hébergement avec des animaux non agressifs), suggérant que cette réponse comportementale n'est pas adaptative (Berton et al., 2006 ; Krishnan et al., 2007).

Sur le plan de la validité apparente, l'exposition à la défaite sociale chronique reproduit un grand nombre de symptômes de type dépressif pouvant être mesurés objectivement chez les animaux (Hollis and Kabbaj, 2014). Parmi ces effets, citons une anhédonie ainsi qu'une série de modifications physiologiques, notamment une diminution du comportement sexuel et un comportement défensif accru, une anxiété accrue, une diminution de l'activité locomotrice ou exploratoire, des modifications du rythme circadien, des modifications de l'alimentation et du poids, des troubles du sommeil et une altération des fonctions immunitaires (Bohus et al., 1993 ; Koolhaas et al., 1997; Martinez et al., 1998 ; Meerlo et al., 1996). A ces phénotypes s'ajoutent une diminution de la nage dans le test de la nage forcée (Golden et al., 2011). Notons enfin que les défaites sociales répétées augmentent durablement les niveaux d'anxiété chez les animaux susceptibles et résilients, ce qui peut être expliqué par une augmentation des niveaux de GCs comme le suggère l'accroissement du poids des glandes surrénales dans ce modèle (Wood et al., 2010).

Le CSDS présente également une validité prédictive parfois manquante dans d'autres modèles de la dépression. En effet, beaucoup de ces symptômes sont réversibles avec les traitements antidépresseurs actuels, tandis que d'autres le sont via l'inhibition ou l'activation de circuits neuronaux constituant de nouvelles cibles thérapeutiques restant à tester chez l'humain (Hollis and Kabbaj, 2014).

3. Plasticité de la voie mésocorticolimbique induite par des défaites sociales répétées

a. Au niveau de l'aire tegmentale ventrale.

Suite à des défaites sociales chroniques, les souris susceptibles présentent une expression accrue du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (brain derived neurotrophic factor, BDNF) dans le NAcc par rapport à des souris résilientes et inversement, une délétion locale du BDNF dans les neurones DA de la VTA bloque l'évitement social induit par ces défaites (Berton et al., 2006). Les souris susceptibles présentent également une augmentation de la fréquence de décharge des cellules DA dans la VTA, en contraste avec les souris résilientes présentant une régulation à la hausse des canaux K⁺ qui normalise les décharges dans le système DA mésolimbique (Krishnan et al., 2007). De plus, la résilience chez les souris est associée à une expression accrue d'une sous-unité du récepteur AMPA du glutamate qui réduit l'influx de calcium et la conductance globale des canaux AMPA dans les MSNs du NAcc (Vialou et al., 2010). Enfin, la stimulation optogénétique des neurones de la VTA se projetant dans le NAcc induit un phénotype de susceptibilité chez des souris précédemment résistantes aux effets des défaites sociales répétées et inversement, l'inhibition optogénétique de cette voie induit la résilience (Chaudhury et al., 2013). De manière congruente, une diminution de la fréquence de décharge des neurones DAergiques suite à l'injection de quinpirole (agoniste D2) entraîne la résilience des animaux aux défaites sociales (Barik et al., 2013).

b. Au niveau du noyau accumbens

Des études d'imagerie ont montré que les patients déprimés présentent une réduction de l'activité et du volume globale du NAcc alors qu'un traitement par stimulation cérébrale profonde de cette région produit des effets antidépresseurs (Drevet et al., 1992 ; Bewernick et al., 2012). Chez la souris, une réduction du volume de cette région suite à des défaites sociales répétées a également été observée (Anacker et al., 2016). D'autre part, des études ont montré que l'exposition au stress renforce les connections synaptiques dans la portion shell du NAcc. En effet, deux jours de stress dû à la présence d'eau froide entraînent chez la souris une augmentation du ratio AMPAR/NMDAR dans les MSNs de cette sous-région, mais pas dans les MSNs de la portion core. Ce phénomène de plasticité synaptique est appelé potentialisation à long terme (LTP) et témoigne de modifications stables de l'efficacité des réseaux neuronaux. Cette modification du ratio AMPAR/NMDAR est accompagnée d'une amplitude accrue des courants postsynaptiques excitateurs miniatures (miniature excitatory postsynaptic currents, mEPSCs) sans modification correspondante de la fréquence de mEPSC, confirmant l'augmentation de l'efficacité synaptique.

Enfin, un protocole de CSDS est associé à une augmentation du ratio AMPAR/NMDAR dans la voie intralaminaire du thalamus au NAcc alors qu'une inhibition de ce circuit diminue la densité d'épines dendritiques à courts (stubby spine) et favorise la résilience (Christoffel et al., 2015). Comparativement, la stimulation optogénétique des efférences glutamatergiques du mPFC au NAcc favorise la résilience (Christoffel et al., 2015 ; Bagot et al., 2015).

Des analyses de types cellulaires spécifiques ont permis de préciser les mécanismes sous-tendant les adaptations neuronales associées aux phénotypes de type dépressif. Des résultats récents montrent que, chez les souris susceptibles, la diminution de la fréquence des mEPSCs des MSNs-D1R est associée à une diminution de leur excitabilité intrinsèque qui corrèle positivement avec le temps d'interaction sociale (Francis et al., 2015). Inversement, les auteurs rapportent que les MSNs-D2R présentent une augmentation des fréquences de mEPSCs qui corrèle fortement et négativement avec le temps d'interaction sociale consécutif au CSDS (Francis et al., 2015). De plus l'activation optogénétique répétée de MSNs-D1R favorise la résilience au CSDS alors que la stimulation des neurones MSNs-D2R suffit à induire de l'aversion sociale après un épisode unique de défaite sociale. En accord avec ces résultats, un renforcement synaptique des épines dendritiques en champignon des MSNs-D1R et une réduction de la force synaptique de ces mêmes épines des MSNs-D2R a été observé chez les animaux résilients (Khibnik et al., 2016).

c. Au niveau du cortex préfrontal

Le rôle de l'IL, autre sous-structure du mPFC a également été démontré dans l'effet protecteur qu'induit un environnement enrichi (matériel additionnel pour la nidification, agrès permettant d'accroître l'activité physique) suite à un protocole de CSDS. Ainsi, la lésion de cette structure empêche la résilience normalement observée chez des animaux agressés et successivement exposés à un tel environnement (Lehmann and Herkenham, 2011).

Chez le hamster, l'exposition à un stress social entraîne une augmentation des comportements d'évitement face à un nouvel opposant. Ce phénotype, appelé « défaite conditionnée », pourrait jouer un rôle important dans la régulation des comportements liés aux statuts sociaux (Cooper et al., 2015). En effet, les individus socialement dominants montrent une réduction de défaite conditionnée. Chez cette population, une interaction antagoniste entraîne une augmentation plus importante de l'expression de c-fos dans l'IL comparativement aux hamsters subordonnés, indiquant une activité neuronale moins importante dans cette structure chez ces derniers. Morrison et al. (2014) ont montré qu'une inactivation pharmacologique du vmPFC avant une défaite sociale rétablit entièrement la défaite conditionnée chez des animaux dominants, alors qu'aucune augmentation de défaite conditionnée n'est observée chez les individus de rangs inférieurs (Morrison et al., 2013). Il est intéressant de noter que ces différences comportementales et neurologiques entre les individus dominants et

subordonnés n'apparaissent qu'après 14 jours de cohabitation, suggérant un rôle de l'expérience sociale dans l'émergence de ces phénotypes.

Covington et al., (2010) ont montré qu'une activation optogénétique des neurones du mPFC favorisent la résilience après des défaites sociales répétées. Une étude récente a précisé qu'une activation spécifique des neurones glutamatergiques du PFC se projetant au périaqueducal gris dorsal suffit à restaurer des niveaux d'interaction sociale comparables à ceux observés chez des animaux non agressés (Franklin et al., 2017).

B. L'addiction

1. Critères diagnostics et épidémiologie

En 2016, on estime que 275 millions de personnes à travers le monde ont consommé au moins une fois une drogue illicite, soit environ 5,6% de la population mondiale âgée de 15 à 64 ans (OMS). Parmi elles, 35 millions souffriraient d'un trouble d'usage nécessitant une prise en charge médicale (UNODC, 2019). En 2017, il a été estimé que 585 000 personnes sont décédées de causes directement liées à un trouble d'usage de substances psychoactives (UNODC, 2019).

Selon l'observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), l'addiction se définit comme une « impossibilité répétée de contrôler un comportement visant à produire du plaisir ou à écarter un malaise interne et une poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives ».

Afin de distinguer les conduites addictives liées à la consommation de substances de celles plus largement liées à des activités dont le sujet ne peut se passer, l'OMS a proposé en 1964 de substituer aux termes d'« addiction » et d'« accoutumance », celui de « syndrome de dépendance ». Ainsi, ce terme peut être employé en rapport avec l'ensemble des substances psychoactives (pharmacodépendance, dépendance aux substances chimiques, dépendance aux substances psychoactives), en lien avec une substance particulière ou une catégorie de substances (par exemple l'alcool ou les opiacés).

Voici les critères diagnostiques du syndrome de dépendance définis par le CIM-10.

Au moins trois des manifestations suivantes doivent avoir persisté conjointement pendant au moins un mois ou, quand elles ont persisté pendant moins d'un mois, sont survenues ensemble de façon répétée au cours d'une période de 12 mois :

- Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
- Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation)
- Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive

- Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.
- Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets
- Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives

2. Modélisation de l'addiction chez le rongeur : la sensibilisation locomotrice

Plusieurs tests comportementaux peuvent être utilisés chez le rongeur afin de modéliser différents aspects de la réponse aux drogues. Les tests d'auto-administration permettent de tester les effets renforçants et la prise compulsive de drogue alors que la CPP fournit une mesure de la valeur hédonique des drogues administrées. Dans la suite de ce chapitre, je me focaliserai sur le test de la sensibilisation locomotrice que j'ai utilisé dans le cadre de ma thèse. La théorie de la sensibilisation incitative de l'addiction a proposé l'idée selon laquelle des expositions répétées à des drogues d'abus peuvent, en fonction de la susceptibilité des individus et sous certaines conditions (stress, consommation d'autres substances), modifier durablement les voies cérébrales normalement dédiées à l'attribution de la saillance incitative des stimulus environnant (*i.e.* système de récompense) (Robinson and Berridge, 1993). Selon cette théorie, ces drogues provoquent une hypersensibilité de ces circuits résultant en une attribution pathologique de la saillance incitative attribuée aussi bien aux drogues consommées elles-mêmes qu'aux indices qui lui sont associés.

Dans cette perspective, la sensibilisation psychomotrice (dont la sensibilisation locomotrice n'est qu'un aspect) revêt une importance cruciale dans l'étude des comportements d'abus dans la mesure où elle reflète une hypersensibilisation des voies motivationnelles impliquées dans ces comportements (Wise and Bozarth, 1987).

La Sensibilisation locomotrice.

Robinson et Berridge ont développé un modèle de sensibilisation comportementale basé sur l'observation que l'administration discontinue de psychostimulants, d'alcool ou d'opiacés conduit à une sensibilisation comportementale et neurochimique (Joyce and Iversen, 1979 ; Brady and Holtzman, 1981 ; Vezina and Stewart, 1984 ; Riffe and Wilcox, 1985; Robinson and Berridge, 1993; Gratton and Wise, 1994; Robinson and Berridge, 2003). Il semble que ce phénomène puisse également être observé chez l'homme (Strakowski and Sax, 1998 ; Strakowski et al., 2001).

La sensibilisation comportementale correspond à l'augmentation de l'effet hyperlocomoteur en réponse à une injection de psychostimulants, opiacés ou alcool suite à des injections répétées de cette même drogue à dose identique. Elle semble dépendante du contexte, se trouvant d'autant plus importante lorsque les injections de drogues se font dans un environnement nouveau (en dehors de la cage de l'animal) et constant (Badiani et al., 1995 ; Anagnostaras and Robinson, 1996 ; Tirelli and Terry, 1998). De manière intéressante, la sensibilisation est un phénomène à long terme. Par exemple, elle a été observée comme persistant au-delà d'un an après le sevrage d'amphétamine chez le rat (Paulson et al., 1991). Les animaux exposés à une ou plusieurs injections de psychotropes sont sensibilisés et développent une plus grande consommation de drogue ainsi qu'une préférence de place conditionnée accrue (Lett, 1989 ; Piazza et al., 1989 ; Horger et al., 1992 ; Shippenberg and Heidbreder, 1995 ; Shippenberg et al., 1996). Enfin, l'injection répétée d'une drogue peut induire une sensibilisation aux effets d'une autre drogue (Horger et al., 1991 ; Horger et al., 1992).

La grande stabilité de l'état sensibilisé, persistant après de longues périodes de sevrage, ainsi que sa relation étroite au contexte par le biais de processus associatifs, font de la sensibilisation comportementale un modèle offrant un parallèle intéressant avec la persistance de l'addiction et les rechutes chroniques observées après de longues périodes d'abstinence chez les toxicomanes.

3. Plasticité du système de récompense induite par la consommation de cocaïne

Toutes les drogues d'abus, quel que soit leur type (psychostimulants, opiacés, cannabinoïdes, alcool), déclenchent une libération de dopamine dans le noyau accumbens (Di Chiara and Imperato, 1988.). Au cours de ma thèse je me suis focalisé sur les effets de la cocaïne qui inhibe directement la recapture de ce neurotransmetteur en interagissant avec le transporteur membranaire de la dopamine mais qui pourrait également contribuer à sa libération en recrutant directement des vésicules de réserve (Venton et al., 2006 ; Homberg et al., 2019). Le rôle du récepteur D1R dans les effets renforçants de la cocaïne a été mis en évidence en abolissant le comportement d'auto-administration chez des souris mutées pour ce récepteur.

De manière similaire à ce que l'on a évoqué par rapport au stress, la cocaïne et les drogues de façon générale induisent des changements stables des circuits de la récompense. La plasticité synaptique est l'un des mécanismes importants dans la modulation des réseaux neuronaux par les drogues d'abus (Hyman et al., 2006 ; Kauer and Malenka, 2007). Ce phénomène, mis en évidence au sein des synapses glutamatergiques de l'hippocampe, a été initialement décrit comme étant une base cellulaire de l'apprentissage et de la mémoire (Bliss and Lomo, 1973). Diverses études ont précisé l'influence des drogues d'abus sur ces processus au sein de la voie mésocorticolimbique (Lüscher, 2016).

a. Au niveau de l'aire tegmentale ventrale

Des travaux ont montré que pour différentes drogues, un traitement unique suffit à entraîner après 24 heures, un renforcement synaptique des afférences excitatrices aux neurones DAergiques de la VTA, en mettant en évidence une augmentation du ratio AMPA/NMDA au niveau de l'élément postsynaptique DAergique (Ungless et al., 2001 ; Saal et al., 2003). En 2008, Argilli et al., ont montré que cette potentialisation induite par la cocaïne s'observe déjà trois heures après traitement.

L'impact comportemental de ces modifications du ratio AMPA/NMDA a d'abord été mis en évidence par l'usage d'antagonistes des NMDARs dans la VTA capables d'inhiber la sensibilisation comportementale à la cocaïne (Harris and Aston-Jones, 2003). De même, l'inactivation de NMDAR via la mutation de sa sous-unité GluN1 abolit toute modification plastique au niveau de ces synapses (Engblom et al., 2008). Bien que l'hypothèse initiale ait été que cette augmentation du ratio AMPA/NMDA reposait sur l'insertion additionnelle de AMPARs pour une expression de NMDARs inchangée, des résultats plus récents ont indiqué que des modifications qualitatives de ces deux récepteurs sont en jeu. Selon le modèle actuel les AMPARs seraient remplacés par des récepteurs privés de la sous-unité GluA2 les rendant perméables au calcium (Bellone and Lüscher, 2006). A l'inverse, les NMDARs canoniques seraient substitués par des récepteurs hétérotrimériques contenant la sous-unité GluN3 ne permettant plus l'influx calcique (Mameli et al. 2011, Yuan et al. 2013).

Précisons que toutes les drogues addictogènes testées à ce jour produisent cette modification typique du ratio AMPA/NMDA (Good and Lupica 2010, Heikkinen et al. 2009, Tan et al. 2010). En revanche, le ratio AMPA/NMDA n'est pas affecté après l'administration in vivo de fluoxétine et de carbamazépine, un médicament psychoactif non addictif (Saal et al., 2003). Le fait que différentes classes de drogues, avec des mécanismes d'action moléculaires différents, induisent un type similaire de plasticité synaptique dans les neurones DAergiques de la VTA a constitué une première indication du fait que cette forme de plasticité synaptique pourrait être liée aux propriétés de dépendance des drogues d'abus. Il est enfin important de noter que la LTP des courants dépendants de AMPAR induite par la cocaïne s'est révélée spécifique des neurones DAergiques de la VTA, aucune potentialisation n'ayant été trouvée dans l'hippocampe ou dans les neurones GABA de la VTA (Van Huijstee et Mansvelde, 2015).

Dans la VTA, des changements plastiques interviennent également au niveau des circuits inhibiteurs avec des effets opposés sur l'activité des neurones DAergiques. Les neurones GABA de la VTA constituent la cible privilégiée des afférences inhibitrices des MSNs-D1. Ces afférences augmentent leur probabilité de libération lors d'un traitement chronique à la cocaïne (cinq injections quotidiennes) provoquant une désinhibition des neurones DAergiques, qui pourrait jouer un rôle important dans la progression de la plasticité vers des parties plus dorsales du striatum liées aux aspects moteurs de la réponse aux drogues (Bocklisch et al. 2013 ; Everitt and Robbins 2013).

La plasticité synaptique induite par les drogues dans la VTA ne se produit pas globalement, affectant tous les neurones DAergiques de la VTA de la même manière. Il a été montré que les drogues affectent différemment différentes sous-populations neuronales DAergiques projetant dans différentes structures de la voie mésocorticolimbique (Lammel et al., 2014). Ainsi, une unique injection de cocaïne modifie sélectivement les synapses glutamatergiques sur les neurones DAergiques se projetant dans la portion shell du NAcc, mais pas les synapses se formant sur les neurones DAergiques se projetant vers de la mPFC (Lammel et al., 2012).

b. Au niveau du noyau accumbens

Le NAcc et ses afférences corticolimbiques, parce qu'ils jouent un rôle clé dans de nombreux apprentissages dépendant de la récompense, constituent une cible privilégiée des drogues d'abus et il est désormais établi que les effets renforçants de ces drogues résultent d'un détournement de ces voies régulatrices (Nestler, 2001 ; Lüscher, 2016).

Contrairement à la VTA, une seule injection de cocaïne ne suffit pas à induire une plasticité synaptique dans le NAcc. Seul un traitement répété à la cocaïne permet d'observer des modifications de la force des synapses glutamatergiques sur les MSNs du NAcc (Thomas et al., 2001 ; Kourrich et al., 2007). Le sens de cette plasticité dépend cependant de la durée du sevrage. Ainsi, Kourrich et al. (2007) ont administré une injection quotidienne de cocaïne pendant cinq jours à des souris mâles chez qui ils ont évalué le ratio AMPA/NMDA dans des neurones de la portion shell du NAcc, 24 heures et 10 à 14 jours après la dernière injection. Au cours du sevrage précoce, 24 heures après la dernière injection, une diminution significative du ratio AMPA/NMDA a été constatée dans cette population neuronale. Cependant, 10 à 14 jours plus tard, ce ratio est augmenté. De plus, une unique injection à l'issue de cette période suffit à provoquer brusquement une inversion de la potentialisation synaptique, comme indiqué par la diminution du ratio AMPA/NMDA un jour plus tard. La dépression initiale de la transmission est associée à l'apparition de nombreuses synapses silencieuses (n'exprimant que des NMDARs) qui sont ensuite transformées progressivement en unités fonctionnelles pendant la période de sevrage (Brown et al. 2011, Lee et al. 2013).

La pertinence comportementale de cette diminution du ratio AMPA/NMDA en début de sevrage n'est pas encore claire. Il a été avancé qu'elle pourrait traduire une désensibilisation des neurones du NAcc shell aux récompenses naturelles, responsable des sentiments d'anhédonie et de dysphorie observés chez les patients (Van den Oever et al., 2013). Ainsi, ce mécanisme pourrait augmenter le besoin impérieux de drogue. La conséquence comportementale de la dépression synaptique observée à la suite d'une nouvelle exposition à la drogue pourrait constituer l'expression aiguë d'une sensibilisation comportementale (Brebner et al., 2005). Ainsi, le blocage pharmacologique de cette dépression synaptique dans le NAcc permet de supprimer l'augmentation de l'activité locomotrice induite par la ré-exposition à l'amphétamine.

L'étude des synapses de la triade glutamatergique projetant vers le NAcc (BLA, HPCv et PFC) chez les souris s'auto-administrant de la cocaïne a permis de montrer les contributions spécifiques de chacune de ces sous-structures dans les modifications plastiques induites par cette drogue et de préciser les sous-populations neuronales impliquées dans le NAcc (Pascoli et al., 2014). Les résultats montrent que l'arrêt de l'auto-administration de cocaïne augmente le ratio AMPA/NMDA dans les synapses du vHPC aux MSNs-D1, tandis qu'un phénomène inverse est observé au niveau des synapses provenant du PFC aux MSNs-D1R.

Cette plasticité induite par la cocaïne dans le NAcc a conduit à l'hypothèse d'un *rajeunissement de la transmission synaptique* au cours de la dépendance à la cocaïne, via la création de types de synapses normalement associés au développement cérébral précoce (Bellone and Lüscher, 2012 ; Dong and Nestler, 2014). Les exemples en sont la génération de synapses silencieuses et l'insertion synaptique d'AMPA dépourvus de GluA2. L'exposition à la cocaïne réouvre une période critique du développement de la synapse dans le système mésocorticolimbique. Les synapses plus jeunes ont une plus grande capacité à subir des modifications plastiques durables et dépendantes de l'expérience. Cela pourrait expliquer comment les drogues peuvent provoquer des modifications plastiques aussi fortes et particulièrement durables, conduisant à des mémoires tout aussi fortes et durables associées aux drogues (Dong et Nestler, 2014). Le fait que les jeunes synapses ont une plus grande capacité à subir des modifications plastiques dépendantes de l'expérience pourrait également expliquer pourquoi les jeunes sont plus vulnérables à la toxicomanie.

Chapitre III

La réponse au stress

I. Histoire de l'endocrinologie de la réponse au stress

Afin de s'adapter aux variations de leurs environnements, les organismes vivants ont développé au cours de l'évolution des mécanismes de plus en plus complexes. Ainsi, ils ont pu acquérir une relative indépendance vis-à-vis du milieu extérieur en développant notamment leur propre *milieu intérieur*. Ce concept a été formulé pour la première fois par Claude Bernard (1813-1878) entre 1854 et 1857 en référence au sang dans lequel il observe que des variables physiologiques tels que le pH et la glycémie demeurent à des niveaux constants et nécessaires à la survie de l'organisme. A cette époque, la communauté scientifique est encore divisée sur la question des moyens de production de sucre chez les animaux. Afin de répondre à cette question, Claude Bernard extrait plusieurs organes chez le chien afin d'identifier un éventuel candidat dans la production du glucose. C'est alors accidentellement qu'il constate qu'un foie, resté pendant 24 heures à température ambiante, présente une importante quantité de sucre bien qu'il ait été complètement nettoyé la veille. Il découvre ainsi, au travers de la glycogénèse dans le foie, que l'organisme est capable de produire les substances nécessaires à sa propre survie et que cela lui confère une certaine autonomie vis-à-vis des variations du milieu extérieur. Tout au long de ses travaux, sa compréhension du milieu intérieur a substantiellement évolué, le portant à une conception dynamique de la régulation de ce milieu au moyen d'une myriade continue de réactions compensatoires de l'organisme aux variations de l'environnement extérieur.

Sur la base de ces observations, Walter B. Cannon (1871-1945) a entrepris au début du XX^{ème} siècle une série de travaux afin de comprendre par quels mécanismes une telle régulation est possible. En droite ligne avec le concept de milieu intérieur, l'auteur forge le terme d'*homéostasie* (du grec ancien ὁμοιος, omoios, « semblable, égal » et στάσις, stasis, « état, pause, arrêt ») pour rendre compte de la capacité d'un organisme de maintenir à l'équilibre, ou dans une gamme relativement restreinte, un certain nombre de paramètres physiologiques nécessaires à son fonctionnement, comme la température corporelle, la glycémie ou le taux de sodium dans le sang. Cannon a observé quelques années auparavant que, chez des animaux effrayés ou en état d'excitation émotionnelle, le mouvement péristaltique est brusquement interrompu, suggérant un lien entre physiologie et émotions. Poursuivant ses observations afin de caractériser la réponse de l'organisme à une situation aversive (physique ou psychique) il formule à partir de 1915 l'hypothèse selon laquelle, toute modification de l'équilibre homéostatique (ou menace d'une telle modification), due à des facteurs internes ou externes, entraîne une réponse de *lutte ou de fuite* qui repose sur un ensemble de modifications physiologiques

(vasoconstriction, augmentation de la fréquence cardiaque etc.) préparant le corps à l'action afin de produire des réponses compensatoires susceptibles d'augmenter la probabilité de survie. Chez le chat dont le cœur est expérimentalement dépourvu d'innervations, il montre qu'une augmentation de la fréquence cardiaque continue de se produire lorsque l'animal est apeuré, suggérant une régulation hormonale de cette réponse. En procédant à des ablations de glandes endocrines, il met ensuite en évidence le rôle de la médullosurrénale dans ce processus et plus spécifiquement de l'adrénaline dont il observe que les concentrations croissent chez l'animal stressé, sous contrôle du système nerveux sympathique (Cannon and Lissak, 1939).

Parallèlement à ces recherches, Hans Selye (1907-1982) découvre une autre fonction des glandes surrénales et certains des mécanismes de sa régulation. Pendant ses études de médecine, il a observé qu'une majorité de patients, indépendamment de leur maladie, présentent un « air malade » caractérisé par plusieurs symptômes : une langue blanchâtre et épaisse, des douleurs articulaires et gastro-intestinales accompagnées de troubles gastriques. Plus tard, alors qu'il cherche à identifier de nouvelles hormones en injectant des extraits de différentes glandes endocrines à des rats, il constate que tous les animaux présentent des symptômes identiques, suggérant une réaction générique de l'organisme plutôt que l'effet de quelque hormone spécifique. Ces symptômes incluent une hypertrophie du cortex surrénalien, une atrophie du thymus, de la rate, des ganglions lymphatiques ainsi que des saignements et des ulcères de l'estomac et du duodénum (Selye, 1975). Ces symptômes aspécifiques lui rappellent « l'air malade » qu'il observait chez les patients. Aussi, afin de mieux comprendre cette réaction générique de l'organisme à toute agression qui lui est faite, il soumet des animaux à différents traitements aversifs (variations de températures, lésions chirurgicales, administration de chocs électriques, exercices musculaires excessifs, ou encore intoxication par administration à doses sous-létales de diverses drogues) et constate que ces symptômes apparaissent systématiquement. Il montre au cours d'expériences successives que l'ablation spécifique des glandes surrénales supprime l'atrophie du thymus classiquement observée chez des animaux soumis à des traitements aversifs, suggérant le rôle de ces glandes dans ce processus. Dans les années 30, les hormones sécrétées par le cortex surrénal sont identifiées puis isolées (Kendall et al., 1934 ; Reichstein, 1936). Selye montre que l'injection de l'une d'elles, qu'il nommera « cortisol » en référence au cortex surrénalien où elle est sécrétée, suffit à provoquer l'apparition des réponses biologiques qu'il observait de longue date. Il prouve ainsi le rôle des glucocorticoïdes (GCs, vocable inventé par Selye pour désigner le cortisol et ses dérivés) dans ce qu'il nommera « la réponse de stress » (Selye, 1936 ; Szabo et al., 2012).

Par des méthodes d'ablation similaires, il a ensuite montré que la sécrétion de cortisol est elle-même régulée par un messenger contenu au niveau de l'hypophyse, l'hormone adrénocorticotrope (adreno corticotrophic hormone, ACTH), identifiée par Li en 1956. Dans la même période, l'ancien étudiant de Selye, Guillemin, montre en même temps que Schally, que la libération d'ACTH est sous le contrôle d'une neurohormone sécrétée dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN), la corticolibérine (corticotropin-releasing hormone, CRH) (Guillemin and Rosenberg, 1955 ; Saffran and Schally, 1955). L'implication de cette

cascade neuroendocrine hypothalamo-hypophysaire surrénalienne (Hypothalamic–pituitary–adrenal, HPA) a depuis largement été étudiée dans le cadre de la réponse au stress et impliquée dans de nombreux phénotypes adaptatifs et pathologiques.

Une première modélisation de la réponse au stress impliquant l'axe HPA est proposée par Selye dans le cadre de sa théorie du *syndrome général d'adaptation* qu'il définit comme la réponse non spécifique de l'organisme lorsqu'il est soumis à des conditions adverses (Figure 7). Ce modèle repose sur trois étapes. Tout d'abord, la réaction d'alarme est la réaction immédiate à un facteur de stress décrite par Cannon et déclenchant la réaction de lutte ou de fuite. Si le stress se prolonge, l'organisme entre dans une phase de résistance, au cours de laquelle il cherche à contrôler les changements physiologiques déclenchés pendant la phase d'alarme. Cette étape implique l'axe HPA et aide l'organisme à faire face au facteur de stress. Enfin, lorsque le facteur de stress persiste et ne peut pas être supprimé, les efforts de régulation en vue du maintien de l'homéostasie peuvent entraîner un épuisement du système et provoquer l'apparition de pathologies mentales et physiologiques, voire la mort.

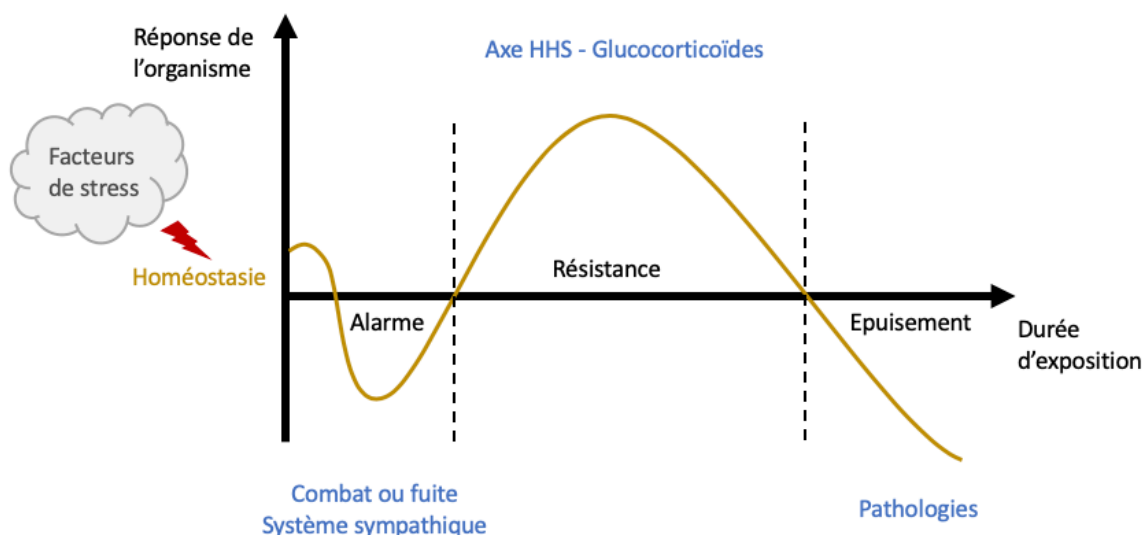


Figure 7. Syndrome général d'adaptation.

Toute atteinte à l'état d'équilibre de l'organisme entraîne une réponse physiologique incluant éventuellement trois phases : 1) Alarme : l'élément stressant déclenche une réaction immédiate de lutte ou de fuite, mettant en jeu le système sympatho-adrénergique. 2) Résistance : si le stress se prolonge, l'organisme tente de contrôler les changements physiologiques advenus lors de la phase précédente, en mobilisant notamment l'axe HPA. 3) Épuisement : si le stress se maintient, le coût du maintien de l'homéostasie peut excéder les ressources de l'organisme et conduire à des maladies, voire à la mort (D'après Myers, 2007).

Cannon et Selye emploient le terme *stress*, par emprunt à la mécanique d'expression anglaise où l'idée de *stress and strain relation*, marque la relation entre la force exercée et la tension. Tout comme une charge exerçant une force (stress) sur une poutre métallique peut entraîner sa déformation (strain), les variations environnementales peuvent impacter le fonctionnement d'un organisme en en altérant la physiologie. Cette métaphore inclut le fait qu'à des niveaux de stress relativement faibles, la déformation subie est élastique et réversible, pouvant en cela être rapprochée des mécanismes homéostatiques qui autorisent un certain degré de

variabilité des paramètres physiologiques. Mais lorsque des forces physiques excessives sont exercées, cette déformation peut devenir permanente, et entraîner une distorsion qui correspond sur le plan physiologique à l'apparition de pathologies.

La vue unidimensionnelle, linéaire et réactive de la réponse au stress telle qu'elle a été développée par Selye en lien avec le concept d'homéostasie défini par Cannon a depuis été mise en question et raffinée par des travaux expérimentaux pluridisciplinaires. Ainsi, au niveau neurobiologique, les "hormones du stress" sont apparues plus spécifiques que ne le pensait Selye : l'adrénaline est plus sensible à l'effort physique et le cortisol plus réactif à des facteurs psychologiques et sociaux (Mason 1971). De plus, bien d'autres substances sont impliquées lors des réactions de stress (hormones polypeptidiques, hormones minéralocorticoïdes, neuromédiateurs, neuromodulateurs etc.) et leur fluctuation se fait non seulement pour s'accommoder aux pressions de l'environnement mais également pour les anticiper. Enfin et surtout, la plasticité cérébrale et en particulier celle des régions limbiques et préfrontales joue un rôle fondamental dans leur coordination et leur régulation. C'est à cette plasticité qu'on attribue la possibilité de modifier durablement certaines variables biologiques par l'apprentissage et l'entraînement, ce qui permet non seulement d'améliorer les capacités physiologiques et psychologiques des individus, mais aussi de modifier durablement les capacités biologiques de l'organisme (pour revue Mc Ewen, 2007).

Ainsi, le concept d'allostasie (du grec ancien ἄλλος *allos*, « autre, différent » et στάσις *stasis*, « pose ») est venu compléter ce modèle initial en proposant de distinguer des paramètres dont les valeurs doivent être maintenues dans des limites strictes, d'autres systèmes physiologiques autorisant une plus grande variabilité et permettant l'adaptation de l'organisme aux changements ayant occasionné cette réponse au stress (Sterling and Eyer, 1988). Contrairement à la notion d'homéostasie, l'allostasie conçoit le maintien à un niveau d'équilibre sur la base de modifications durables de certains mécanismes physiologiques mis en jeu, sans retour à leur état initial une fois ce nouvel état d'équilibre atteint. Ainsi, l'allostasie ne vise pas la préservation d'une constance mais plutôt le calibrage des fonctions de l'organisme en réponse aux conditions externes et internes. La charge allostatique se définit comme le coût d'une exposition chronique à une réponse neurale et neuroendocrinienne fluctuante ou accrue résultant d'un défi environnemental chronique auquel un individu réagit comme étant particulièrement stressant (McEwen and Stellar, 1993).

II. Intégration neuroendocrine de la réponse au stress

A. Cascade neuroendocrine de la réponse au stress : axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

L'activation du PVN en réponse au stress induit la sécrétion de deux neuro-hormones libérées dans les vaisseaux du système porte hypophysaire : le CRH et la vasopressine (AVP). En stimulant les cellules corticotropes de l'hypophyse antérieure ces neuropeptides vont provoquer la synthèse de pro-opiomélanocortine (POMC), dont la maturation aboutit à la production d'un peptide, l'ACTH. L'ACTH, une

fois libérée dans la circulation systémique, stimule la sécrétion de GCs au niveau de la zone fasciculée du cortex surrénal coiffant chaque rein. Les GCs participent à la régulation de nombreuses activités visant l'adaptation de l'organisme à son milieu, parmi elles soulignons l'activité neuronale, la neurogenèse (notamment dans le cadre de l'apprentissage), les réponses comportementales, le métabolisme du glucose dans le foie, les réponses immunitaire et inflammatoire, les fonctions cardiovasculaires et l'érythropoïèse dans la moelle osseuse (Rao and Androulakis, 2019 ; Bauer et al., 1999). Les GCs régulent l'activité de cet axe HPA en exerçant au niveau de structures incluant entre autres l'hypophyse, l'hypothalamus, l'hippocampe et le PFC, un rétrocontrôle négatif inhibant l'activité du système (Figure 8) (McEwen, 1979 ; Kellendonk et al., 2002 ; Herman et al., 2012).

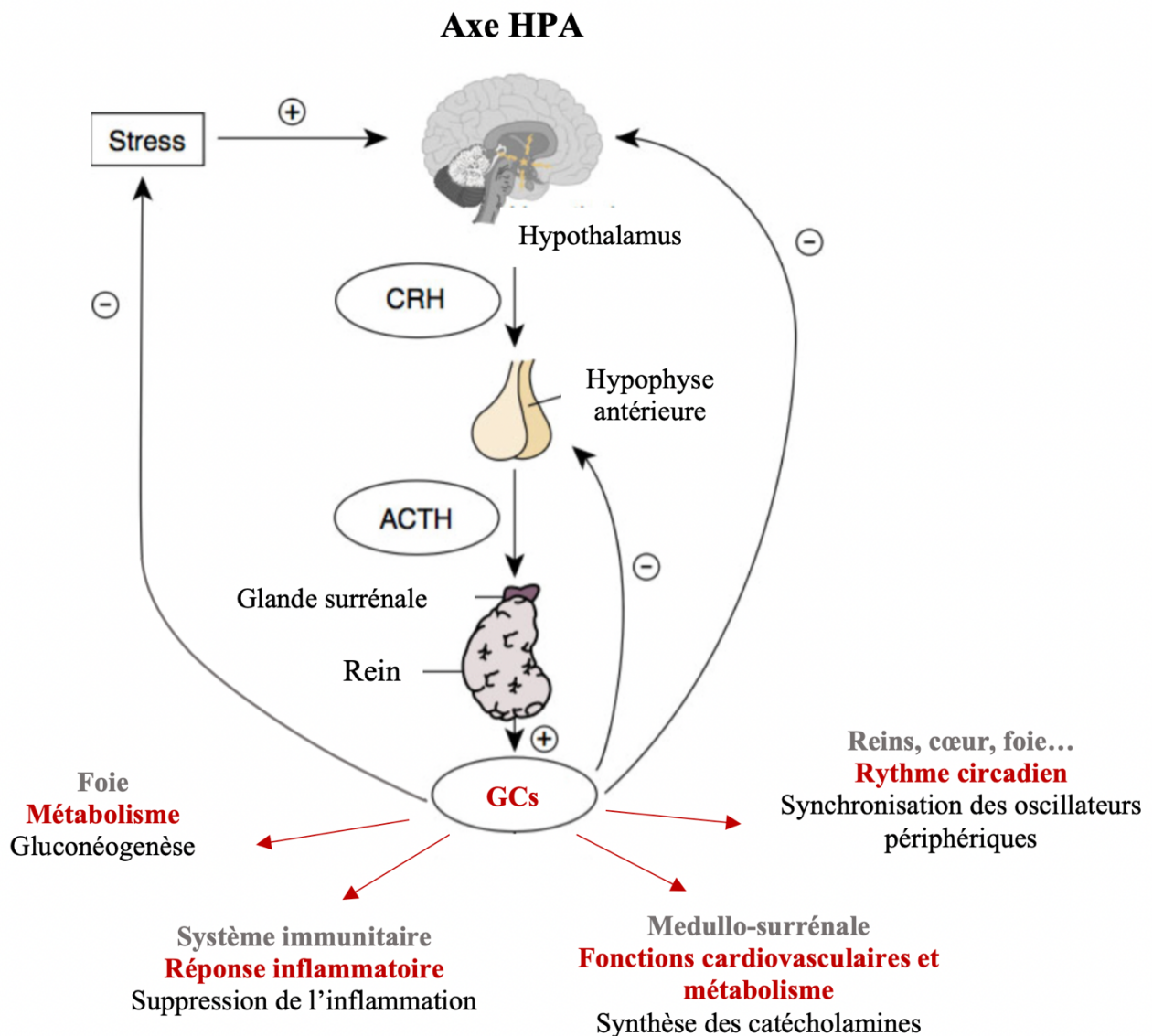


Figure 8. L'axe hypothalamo-hypophyso surrénalien.

L'axe HPA régule de nombreuses fonctions physiologiques visant à adapter l'organisme aux variations environnementales. L'activation en cascade de l'hypothalamus puis de l'hypophyse aboutit à la synthèse des GCs au niveau des glandes surrénales. Une fois libérés dans la circulation systémique, les GCs agissent sur le métabolisme, le système immunitaire, les fonctions cardiovasculaires, le rythme circadien et le comportement tout en exerçant une inhibition de la synthèse et de la libération d'ACTH et de CRH. (Adapté de Ballantyne, 2014).

B. Dynamique de la réponse au stress

Un stress aigu (*i.e.* stress de contention) entraîne une activation de l'axe HPA suivie de mécanismes d'inhibition permettant de terminer la réponse et de ramener le système à un niveau basal. La temporalité de cette réponse dépend de la durée, de l'intensité et du caractère répétitif du stress enduré. La réponse de l'axe HPA commence par une impulsion d'ACTH qui suit rapidement le début de l'épisode stressant et ne perdure que peu de temps. La réponse des GCs est plus tardive du fait de la nécessité d'une production *de novo* par les glandes surrénales. Chez les rongeurs soumis à un stress de contention, le pic de concentration plasmatique de GCs n'apparaît qu'après 15 à 30 minutes et le retour à des taux basaux s'observe entre 90 et 120 minutes après cette manipulation (Kitchener et al., 2004).

1. Prédicibilité et la contrôlabilité

Les notions de contrôle et de prédiction sont fondamentales dans la définition d'un stresser. Leur importance a d'abord été montrée par Weiss (1972) dans une étude montrant que les pathologies induites par le stress n'étaient pas tant liées à la *nature* de l'évènement stressant, mais plutôt à la mesure dans laquelle celui-ci peut être prédit et contrôlé. Ainsi chez le rat, un changement de condition soudain (absence de récompense après que l'animal a réalisé une action permettant habituellement d'en obtenir) entraîne une augmentation de GCs circulants qui persiste dans le temps (Figure 9, gauche) (de Boer et al., 1990). Cette expérience montre que la différence entre la réponse physiologique à un évènement prédictible et non prédictible ne se caractérise pas par le pic de libération de GCs au moment de l'évènement inattendu, mais plutôt par le *temps nécessaire au retour à un niveau d'activité basale de l'axe HPA* après l'expérience stressante. De même que la capacité à anticiper la survenue d'un évènement modifie la dynamique de la réponse de l'axe HPA à cet évènement, la possibilité d'exercer un contrôle sur son environnement apparaît fondamentale dans cette régulation. Ainsi, après un combat entre deux rats, le vainqueur montre un retour à un niveau basal de GCs circulants plus rapide que le perdant (Figure 9, droite) (Schuurman, 1980). Enfin, il a été montré que la réponse de l'axe HPA à un stress d'immobilisation dépend de l'expérience passée et qu'une unique exposition préalable à ce test réduit fortement le temps de récupération nécessaire lors d'une immobilisation ultérieure (Garcia et al., 2000). Ce résultat pourrait traduire un niveau d'anticipation et de contrôle accru chez l'animal. Ces résultats montrent l'importance des facteurs psychologiques dans la modulation de la réponse au stress.

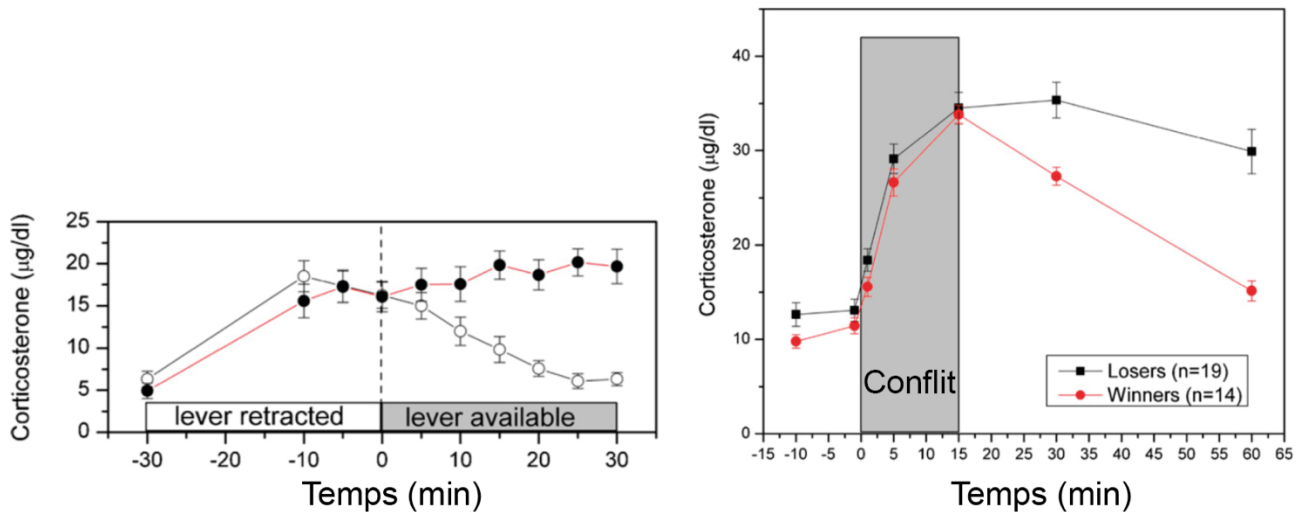


Figure 9. La dynamique de la réponse de l'axe HPA dépend de facteurs psychologiques tels que les niveaux de prédictibilité et de contrôlabilité perçus.

Gauche : des rats ayant appris à actionner un levier pour obtenir une récompense (conditionnement) sont soudainement soumis à une situation où cette action ne permet plus d'en obtenir (extinction). L'évolution des taux de corticostérone sont représentés avant et après activation du levier pour chaque condition. Droite : Évolution dans le temps de la concentration plasmatique de corticostérone chez les rats mâles vainqueurs et perdants d'une confrontation sociale dans un paradigme d'intrus-résident. Les échantillons sanguins ont été obtenus par canulation jugulaire permanente (Adapté de Koolhaas et al., 2011).

2. Rythmes circadiens et ultradiens des glucocorticoïdes

La plupart des médiateurs de l'allostase sont régulés selon des cycles circadiens (jour/nuit) et ultradiens (fréquence pluriquotidienne), ce qui permet à l'organisme de préparer au mieux les réponses physiologiques et comportementales aux changements périodiques et prévisibles de l'environnement (*i.e.* prise alimentaire, luminosité, température, risque de prédation) (Karatsoreos and McEwen, 2013).

La libération des GCs suit une activité pulsatile ultradienne avec des pics de libération espacés de 1 à 2 heures tout au long de la journée. Ces cycles présentent une amplitude maximale en début de phase active et décroissent à l'approche de la phase de repos, se calquant ainsi sur le cycle circadien (Figure 10) (den Boon and Sarabdjitsingh, 2017). Le profil de sécrétion des GCs influence de manière importante les réponses physiologiques et comportementales au stress avec des niveaux de libération plus faibles et des réponses comportementales plus modérées face à un événement stressant survenant pendant la phase descendante d'un cycle ultradien (Windle et al., 1998). De manière similaire, la vulnérabilité à un stress social chronique apparaît diminuée lorsque les animaux y sont soumis pendant leur phase inactive (Bartlang et al., 2012). Enfin, la pulsativité est une composante très importante de la fonction de l'axe HPA, car une perturbation des impulsions (*i.e.* une disponibilité constante des GCs) perturbe la signalisation du récepteur des GCs (GR) (Stavreva et al., 2009).

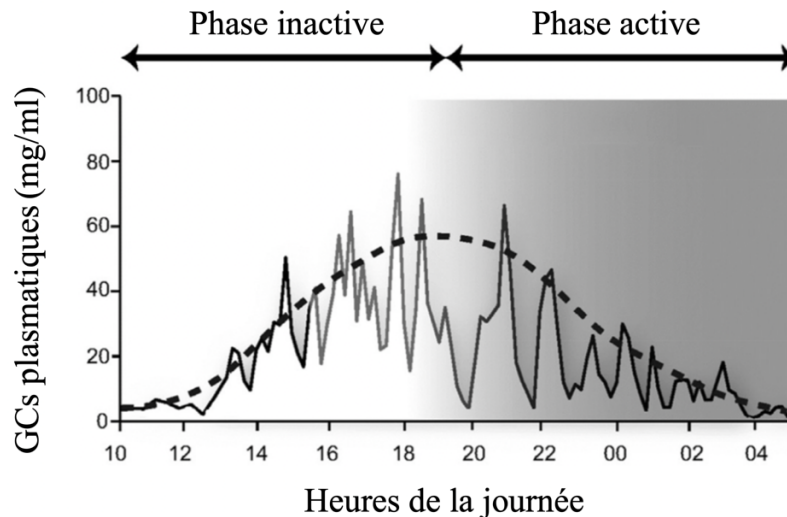


Figure 10. Cycles circadiens et ultradiens de libération des GCs chez le rat.

Cycles de libération ultradiens (ligne lisse) et circadien (ligne pointillée) de la corticostérone chez le rat en condition basal. La zone grise indique la période d'obscurité active du cycle lumière / obscurité (Adapté de Joëls et al., 2012).

C. Circuit neuronal de l'intégration du stress

Deux types de stresser peuvent être distingués : un premier type caractérise les événements entraînant une dérégulation homéostatique imminente et effective, nécessitant une réponse immédiate de l'organisme afin de rétablir un état d'équilibre (*i.e.* perte de sang en cas de blessure). La réponse au stress générée dans ce contexte est appelée réflexive ou homéostatique. Cependant, ces urgences physiologiques se produisent relativement rarement dans la nature, notamment parce que les organismes apprennent à anticiper les conséquences de leurs actions, ce qui a pour effet de réduire la fréquence d'exposition à de tels risques. Aussi, en lien avec cet apprentissage, la plupart des réponses au stress se caractérisent par leur nature anticipatoire, découlant ainsi davantage d'une *interprétation* des signaux environnementaux sur la base d'expériences passées que sur la survenue d'un dommage effectif. Les stresser impliquant une réponse de type anticipatoire sont qualifiés de psychogéniques.

Les études de lésions cérébrales localisées, de stimulation et d'expression de FOS, ont permis de mettre en évidence les structures participant à l'intégration de la réponse au stress et de les distinguer fonctionnellement sur la base de leurs conséquences sur l'activité de l'axe HPA et de leur implication spécifique dans la réponse à différents facteurs de stress (Tables 2 et 3).

Dans le cadre d'un stress homéostatique, les informations sensorielles sont transmises au noyau paraventriculaire du thalamus (PVN) via des relais neuronaux courts permettant une activation rapide de l'axe HPA (Herman et al., 2003). Ainsi, la diminution de la pression sanguine suite à une perte de sang, est signalée par des neurones du tronc cérébral projetant directement au PVN (Plotsky et al., 1988). Cette activation peut aussi être déclenchée par des facteurs circulants libérés dans le sang en réponse à des modifications physiologiques, par exemple liées à une réponse inflammatoire ou à un état de déshydratation (Ericsson et al., 1997 ; Lee et al., 1998 ; Wiczorek and Dunn, 2006 ; Plotsky et al., 1988).

L'implication des structures limbiques liées à la régulation des émotions, de la récompense et de l'humeur a été démontrée dans les réponses spécifiques aux stressseurs psychogéniques (Ulrich-Lai and Herman, 2009).

La stimulation de l'hippocampe entraîne une diminution des taux de GCs chez le rat et l'humain. A l'inverse, une lésion de cette structure provoque une réaction accrue à un stress de contention, associée à un retour plus lent à des niveaux basaux de GCs (Herman et al., 2003 ; Jacobson and Sapolsky, 1991). Ces effets de l'hippocampe sur l'activité de l'axe HPA dans le cas spécifique d'une réponse au stress anticipatoire dépendent de la partie ventrale de l'hippocampe (ventral subiculum, vSUB). Ainsi, une lésion de cette sous-région est suffisante pour induire, chez le rat, une augmentation des niveaux de libération de CRH et de corticostérone (CORT). Ces effets du vSUB sont observés dans le cas d'un stress lié à de la nouveauté, mais sont absents en cas d'inhalation d'éther (stresseur homéostatique), indiquant une contribution spécifique de cette zone dans les réponses de type anticipatoire (Herman et al., 1998). Ensemble, ces résultats indiquent un rôle inhibiteur de l'hippocampe ventral sur la réponse à un facteur de stress de nature psychologique, en accord avec son rôle connu dans le traitement cognitif des émotions.

L'activation de l'amygdale est, à l'inverse, associée à une excitation de l'axe HPA. En l'effet, la stimulation de cette structure provoque une augmentation de la libération des GCs, alors que sa lésion réduit l'activité de cet axe (Herman et al., 2003). Cependant, une spécialisation apparaît pour différentes sous-régions de l'amygdale. Le noyau central (CeA) apparaît ainsi particulièrement sensible au stressseurs homéostatiques tel que l'inflammation ou la perte de sang (Dayas et al., 2001 ; Sawchenko et al., 2000). Une lésion du CeA atténue en effet la réponse de l'axe HPA pour de tels stimulus mais pas pour un stress de contention (Dayas et al., 1999 ; Prewitt and Herman, 1997 ; Xu et al., 1999). Inversement, l'expression de FOS dans le noyau médian de l'amygdale (MeA) est particulièrement marquée en réponse à un stress de contention (Dayas et al., 2001 ; Sawchenko et al., 2000). De même, des lésions du MeA réduisent la réponse de l'axe HPA à des stress sonore, lumineux ou de contention uniquement, mais n'altère pas cette réponse pour des injections systémiques de facteurs d'inflammation et des inhalations d'éther (Dayas et al., 1999 ; Feldman et al., 1994). Ces résultats indiquent que l'intégration de stress de différentes nature est régulée par différents circuits dans l'amygdale.

L'étude du mPFC a révélé un rôle plus complexe de cette structure dans la régulation de la réponse au stress. Bien que l'ensemble du PFC soit activé en réponse à un stress aigu psychogénique, l'influence de ses sous-régions sur ce processus varie. Ainsi, une lésion du PL induit une réponse prolongée de l'axe HPA, alors que sa stimulation en inhibe l'activité (Diorio et al., 1993 ; Figueiredo et al., 2003 ; Radley et al., 2006 ; Jones et al., 2011). A l'inverse, la lésion de l'IL diminue l'activité cardiovasculaire et l'expression de FOS dans les neurones du PVN en réponse à un stress de contention (Radley et al., 2006). Ainsi, ces deux structures présentent des effets opposés sur l'intégration du stress.

	Brainstem nuclei (A2, C1–C3)	Forebrain nuclei (MeA, PMCo, CeA, lateral BST)
Lesion studies: HPA responses affected	Ether Hemorrhage Cytokines Hypoglycemia	Conditioned fear (CeA, BST) Restraint or immobilization (CeA) Photic stimulation (MeA, PMCo) Acoustic stimulation (MeA, PMCo)
Lesion studies: HPA responses unaffected	Footshock Restraint (\pm)	Ether (CeA, MeA)
IEG expression	Ether Hemorrhage Cytokines Hypoglycemia Footshock Swim Restraint	Swim (MeA, PMCo) Restraint (MeA, PMCo) Footshock (MeA) Cytokines (CeA, BST)
Glucocorticoid-receptor expression	GR	GR (CeA) MR (CeA, MeA, PMCo)
Neuromodulators	NA, A Neuropeptides	GABA (BST, MeA, PMCo > CeA) EAA (all) Neuropeptides (CeA, BST > MeA, PMCo)

Table 2. Circuits excitateurs de l'axe HPA.

Ce tableau présente différentes structures cérébrales dont le rôle excitateur dans la génération de la réponse au stress a été mis en évidence. Études sur les lésions: réponses HPA affectées, facteurs de stress dont la réponse HPA est diminuée par lésion des structures indiquées; Études sur les lésions: réponses HPA non affectées, facteurs de stress pour lesquels la réponse HPA n'est pas modulée par la lésion; Expression de l'IEG, facteurs de stress induisant l'expression de l'IEG dans les structures indiquées. Les sous-types de récepteurs pouvant lier les GCs ainsi que les substances neuroactives exprimés sont également présentés pour les structures indiquées. Abréviations : A, adrénaline; CeA, noyau central amygdaloïde; EAA, acides aminés excitateurs ; IEG : gène à expression précoce immédiate (Immediate early gene) ; MeA, noyau amygdaloïde médial; MR, récepteur des minéralocorticoïdes; NA, noradrénaline, PMCo, noyau amygdaloïde cortical postérieur (Herman and Cullinan, 1997).

	Limbic system nuclei (HPC, VS, PFC, LS)	BST, hypothalamus, POA nuclei (medial BST, MPOA, DMH, VMH, ARC, SCN)
Lesion studies: HPA responses affected	Restraint (HPC, PFC, VS, LS) Novelty (HPC, LS)	Restraint (MPOA, ARC, SCN)
Lesion studies: HPA responses unaffected	Hypoxia (HPC) Ether (PFC, VS)	
IEG expression	Swim (PFC, VS, LS > HPC) Restraint (PFC, VS, LS > HPC) Footshock (PFC, LS)	Swim (MPOA, DMH, ARC > BST) Restraint (MPOA, DMH, ARC > BST) Footshock (BST)
Glucocorticoid-receptor expression	GR (HPC, PFC, VS) MR (HPC, LS > PFC, VS)	GR (MPOA, ARC > BST, VMH) MR (MPOA)
Neuromodulators	EAA (PFC, VS, LS > HPC)	GABA (all)

Table 3. Circuits d'inhibition de la réponse au stress.

Ce tableau présente les structures cérébrales dont le rôle inhibiteur dans la génération de la réponse au stress a été mis en évidence. Études sur les lésions: réponses HPA concernées, facteurs de stress dont la réponse HPA est augmentée par la lésion des structures indiquées; Études sur les lésions: réponses HPA non affectées, facteurs de stress dont la réponse HPA n'est pas modulée par la lésion; Expression de l'IEG, facteurs de stress

induisant l'expression de l'IEG dans les structures indiquées; Expression des récepteurs des glucocorticoïdes, sous-types de récepteurs exprimés dans les structures indiquées; Neuromodulateurs, substances neuroactives exprimées dans les structures indiquées; Rétroaction négative, implants lésionnels ou stéroïdiens affectant les réponses de stress de la HPA ou les réponses aux glucocorticoïdes exogènes. Abréviations : ARC, noyau arqué ; POA, aire préoptique de l'hypothalamus ; VMH, hypothalamus ventromédian (Herman and Cullinan, 1997).

Les études de traçage des projections neuronales révèlent cependant une régulation indirecte du PVN depuis ces structures. En effet, les neurones du PVN sont sous inhibition sous-corticale, et reçoivent des afférences GABAergiques directes depuis le BNST, l'hypothalamus dorsomédian, l'aire préoptique médiale de l'hypothalamus (mPOA) et la région péri-PVN (Cullinan et al., 1993 ; Prewitt and Herman, 1997 ; Vertes, 2004). Ces études indiquent en revanche que les connexions directes depuis le PFC, l'hippocampe et l'amygdale jusqu'au PVN sont limitées. Aussi, la régulation du PVN par ces structures s'effectue d'abord par la modulation de son inhibition sous-corticale (Figure 11).

Les neurones de projection du vSUB et du mPFC sont glutamatergiques, et produisent ainsi une inhibition trans-synaptique du PVN en renforçant l'activité GABAergique de leurs structures cible. En revanche, les efférences depuis le MeA et le CeA sont principalement GABAergiques, ce qui suggère que les effets excitateurs de l'amygdale sur l'activité de l'axe HPA résultent d'une levée de l'inhibition exercée sur le PVN (Herman et al, 2003).

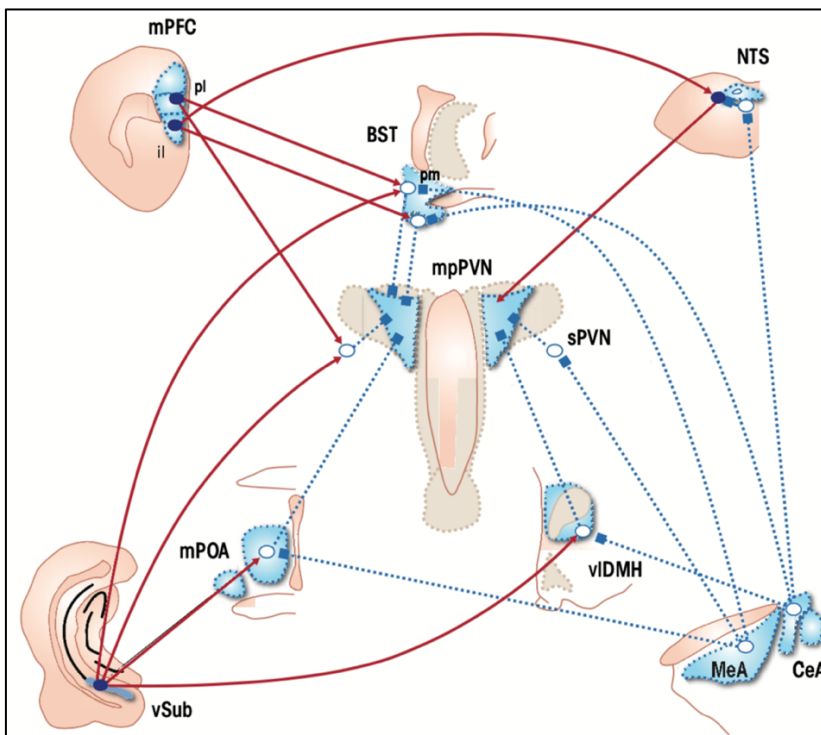


Figure 11. Schéma des voies limbiques intégratives des facteurs de stress à partir du cortex préfrontal, de l'amygdale et de l'hippocampe.

Les flèches pleines et rouges indiquent les projections excitatrices glutamatergiques. Les lignes bleues pointillées se terminant par un carré indiquent les afférences inhibitrices GABAergiques (Herman, 2012).

III. Glucocorticoïdes, récepteurs, adaptations physiologiques et comportementales

A. Les glucocorticoïdes

Les GCs, dont le principal représentant est le cortisol chez l'homme et la corticostérone chez les rongeurs, sont des hormones stéroïdiennes synthétisées à partir du cholestérol plasmatique principalement dans la zone fasciculée du cortex surrénal. La biosynthèse des hormones stéroïdes (ou stéroïdogénèse) requiert des enzymes oxydatives localisées dans les mitochondries et le réticulum endoplasmique. La première étape de la stéroïdogénèse constitue l'étape limitante. Le cholestérol transporté de la membrane externe à la membrane interne mitochondriale est converti en prégnénolone par le clivage de six groupes carbonés. Le complexe enzymatique permettant de catalyser cette réaction, la desmolase (ou CYP11A1 ou P450_{scc}), est un complexe présent dans toutes les cellules productrices d'hormones stéroïdes dont l'expression est notamment régulée par l'ACTH (Hu et al., 2001).

B. Le récepteur des glucocorticoïdes

Les effets physiologiques des GCs sont médiés par deux types de récepteurs, le récepteur des minéralocorticoïdes (MR) et le GR. Ces deux récepteurs appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires incluant notamment les autres récepteurs stéroïdiens (androgènes, AR ; progestines, PR ; œstrogènes, ER α et ER β) (Carson-Jurica, 1990). Historiquement, le GR et le MR ont d'abord été identifiés comme des facteurs de transcription. Il a depuis été montré que les effets physiologiques rapidement induits par les GCs sur l'activité neuronale sont indépendants de mécanismes transcriptionnels et reposent sur des MR et des GR activés sur la membrane cellulaire, et capables d'interférer avec les cascades de signalisation intracellulaire afin de moduler la neurotransmission (Groeneweg et al., 2011).

Comparativement au GR, le MR présente une affinité de liaison aux GCs 10 fois supérieure mais est probablement exprimé dans un nombre de cellules plus limité. Pour cette raison, le MR constitue le principal médiateur des GCs en condition basale, alors que le GR n'est recruté qu'en cas d'augmentation du niveau de GCs circulants, comme cela se produit lors de la réponse au stress (Tronche, 2007). Le MR agit en tant que récepteur des GCs dans certains types de cellules tels que les neurones pyramidaux de l'hippocampe (mais aussi probablement dans le myocarde, les muscles lisses vasculaires et les tissus adipeux), mais il est principalement exprimé dans des cellules impliquées dans le contrôle de la balance en sel, dans lesquelles il sert de récepteur aux minéralocorticoïdes (aldostérone) (Walker, 2007). Dans ces cellules, le MR est en effet protégé des GCs par une enzyme (11 β hydroxysteroid dehydrogenase de type 2 - 11 β -HSD2) qui les convertit en une forme inactive (White et al., 1997).

Dans mon travail je me suis particulièrement intéressé au GR parce que son rôle dans la régulation des phénotypes liés au stress (notamment social) a largement été démontré, comme nous le verrons dans les sections suivantes (p82).

1. Organisation modulaire du GR

Le GR est une protéine ubiquiste présente dans la plupart des cellules de l'organisme. Dans le cerveau il est particulièrement abondant dans les structures du système limbique liées aux pathologies psychiatriques comme la dépression et la dépendance aux drogues (Morimoto et al., 1996). Ce récepteur partage une organisation commune à tous les membres de la superfamille des récepteurs nucléaires et se compose de trois domaines fonctionnels majeurs : un domaine de transactivation N-terminal (NTD), un domaine central de liaison à l'ADN (DBD) et un domaine de liaison au ligand (LBD) (Kumar and Thompson, 2005) (figure 12).

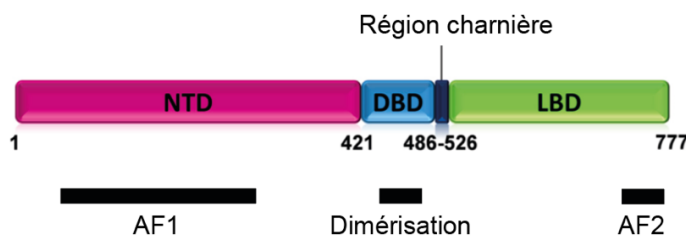


Figure 12. Organisation modulaire du GR humain.

Les régions du GR impliquées dans la transactivation (AF1 et AF2) et la dimérisation sont représentées.

(Adapté de Vandevyver et al., 2013).

En termes de taille et d'homologie de séquence, le NTD représente le domaine le plus variable parmi les récepteurs nucléaires indiquant probablement une grande variabilité d'action de ses facteurs de transcription. De même, ce domaine fonctionnel du GR varie en fonction des espèces (Stolte et al., 2006). Le NTD contient une région d'activation transcriptionnelle (AF1, tau1, enh2) et se trouve impliqué dans l'interaction avec de nombreuses protéines co-régulatrices et divers facteurs de transcription participant à la répression ou à l'activation de gènes cibles (Kumar and Calhoun, 2008). L'interaction de protéines avec l'AF1, ou encore la fixation du GR avec l'ADN entraîne un changement de conformation de cette région mettant en évidence des sites de fixation pour d'autres co-facteurs. Cette stabilisation différentielle de l'AF1 est essentielle dans le contrôle d'une activité transcriptionnelle du GR spécifique aux cellules et aux tissus (Garza et al., 2011).

Le DBD, localisé au centre de la séquence d'acides aminés du GR, constitue la région la plus conservée parmi les récepteurs stéroïdiens (Stolte et al., 2006). Elle est composée de deux « doigts de zinc », chacun constitué de quatre cystéines toutes liées à un atome de zinc. Cette organisation résulte en la formation d'une structure tertiaire contenant des hélices α qui interagissent avec l'ADN. La première hélice interagit spécifiquement avec l'élément de réponse au glucocorticoïde (GRE). Cette fixation du GR au GRE induit une réorientation de la boîte D, une séquence de cinq acides aminés située entre les deux premières cystéines du deuxième doigt de zinc, aboutissant à la création d'un site de contact pour un autre monomère de GR menant ainsi la formation d'un dimère. Ce domaine contient également des séquences nécessaires au signalement pour l'exportation

nucléaire (NES) ainsi qu'à la fixation de co-facteurs (Black et al., 2001). Enfin, des études ont récemment montré que le DBD, sous forme de monomère, peut également se lier avec des ARN (Parsonnet et al., 2019).

La région charnière est constituée d'une séquence de 28 acides aminés nécessaire à la translocation du GR dans le noyau (NL1) (Picard and Yamamoto, 1987).

Le LBD situé dans la région C-terminale permet la liaison du ligand, de protéines chaperonnes et de co-régulateurs. Ce domaine est constitué de douze hélices α repliées, formant une poche centrale hydrophobe qui constitue le site de liaison des GCs (Kumar and Thompson, 1999). La douzième hélice contient une région transactivatrice AF2 (ou TA2) importante pour l'interaction avec différents co-régulateurs (Kucera et al., 2002, Bledsoe et al., 2002). Un autre domaine de transactivation tau2 présente notamment un domaine de fixation pour la protéine chaperonne HSP90, ainsi qu'une séquence de ciblage pour la matrice nucléaire (Milhon et al., 1997). Enfin, un second site de localisation nucléaire (NL2) se situe dans la partie N-terminale du LBD (Picard and Yamamoto, 1987).

2. Voie de signalisation classique du GR

En l'absence d'hormone, le GR est principalement localisé dans le cytoplasme des cellules en tant que qu'élément d'un large complexe multiprotéique qui inclue des protéines chaperons (hsp90, hsp70, and p23) et des immunophilines de la famille FKBP (Grad and Picard, 2007 ; Pratt and Toft, 1997). Les protéines chaperons maintiennent le récepteur dans une conformation ne permettant pas l'activité transcriptionnelle mais favorisant une haute affinité de liaison au ligand. Une fois activé par son ligand, le GR change de conformation et se dissocie du complexe dans lequel il était inséré. Ce réarrangement structurel expose les deux signaux de localisation nucléaire, et le GR est rapidement transloqué dans le noyau via les pores nucléaires. Le rôle des immunophilines dans ce processus a été démontré. Ces protéines modulent l'affinité de liaison du GR pour les GCs grâce à leur domaine à activité PPIase (PeptidylPropyl Isomerase) et il a été montré que la fixation de dexaméthasone (un GC de synthèse) au GR induit un échange entre FKBP51 et FKBP52, ce qui permet la mise en mouvement rapide du récepteur vers le noyau. (Riggs et al., 2003 ; Davies et al., 2002).

Une fois dans le noyau, le GR peut réguler l'expression de gènes cibles de différentes façons (figure 13). Un premier mécanisme consiste en une liaison directe du GR aux GREs. Sa spécificité est cependant faible et les GREs peuvent également être la cible d'autres récepteurs stéroïdiens tels que le MR, le PR et l'AR (Collingwood et al., 1999). La séquence GRE consensuelle GGAACAnnnTGTTCT est un palindrome imparfait composé de deux demi-sites de 6 pb (Beato, 1989). Le GR s'y lie sous forme d'homodimère ou éventuellement en tant qu'hétérodimère avec MR ou AR, chaque demi-site étant occupé par une sous-unité de récepteur (Nishi et al., 2004 ; Chen et al., 1997). Une fois lié au GRE, le GR subit des modifications de conformation qui conduisent au recrutement de co-régulateurs et de complexes de modification de la chromatine qui modulent les taux de transcription des gènes en influençant l'activité de l'ARN polymérase II

(Jenkins, 2001 ; Lonard and O'Malley, 2005). Les cofacteurs spécifiques assemblés et leur activité ultérieure sont dictés à la fois par la nature du ligand GC et par la séquence GRE spécifique liée par le GR (Ronacher et al., 2009 ; Meijsing et al., 2009).

Du fait de premiers résultats ayant montré que le GRE favorise l'induction de nombreux gènes dépendants des glucocorticoïdes (*i.e.* le gène codant pour la TH), il est souvent qualifié d'élément activateur ou positif (Hargerty et al., 2001a ; Hargerty et al., 2001b). Cependant, des études portant sur l'ensemble du génome ont révélé que l'occupation des GREs par le GR peut également conduire à la répression des gènes cibles (Uhlenhaut et al., 2013). Un GRE négatif (nGRE) a également été décrit dans la répression de gènes spécifiques dépendante des GCs. Une fois activé, le GR se fixant à cette séquence prend une conformation inapte à recruter la machinerie de transcription et interfère avec la fixation d'autres facteurs de transcription. C'est le cas notamment du gène codant pour le précurseur de l'ACTH, le POMC. Le GR, en se fixant dans la région promotrice de ce gène au niveau d'une séquence nGRE, conduit à la dissociation d'un complexe de co-facteurs qui permettent une expression de base élevée du POMC (Dostert and Heinzl, 2004).

Le GR peut également réguler la transcription de gènes cibles en interagissant physiquement avec d'autres facteurs de transcription en complémentarité ou indépendamment de sa propre liaison au GRE. Il a par exemple été montré que le GR peut former un complexe avec le facteur de transcription STAT5 (Signal Transducer and Activator of Transcription 5) (Stocklin et al., 1996). Dans ce cas, le GR agit comme co-activateur de STAT5 au niveau des hépatocytes lors de la stimulation par l'hormone de croissance et l'inactivation chez la souris du GR dans ces cellules conduit à une forte diminution de leur taille (Tronche et al., 2004). A l'inverse, l'interaction du GR avec la protéine activatrice 1 de facteurs transcriptionnels pro-inflammatoires, (AP1) et le facteur nucléaire kB (NF-kB) antagonise leur activité et est considérée comme un mécanisme central par lequel les GCs suppriment l'inflammation (Yang-Yen et al., 1990 ; Reichardt et al., 2001).

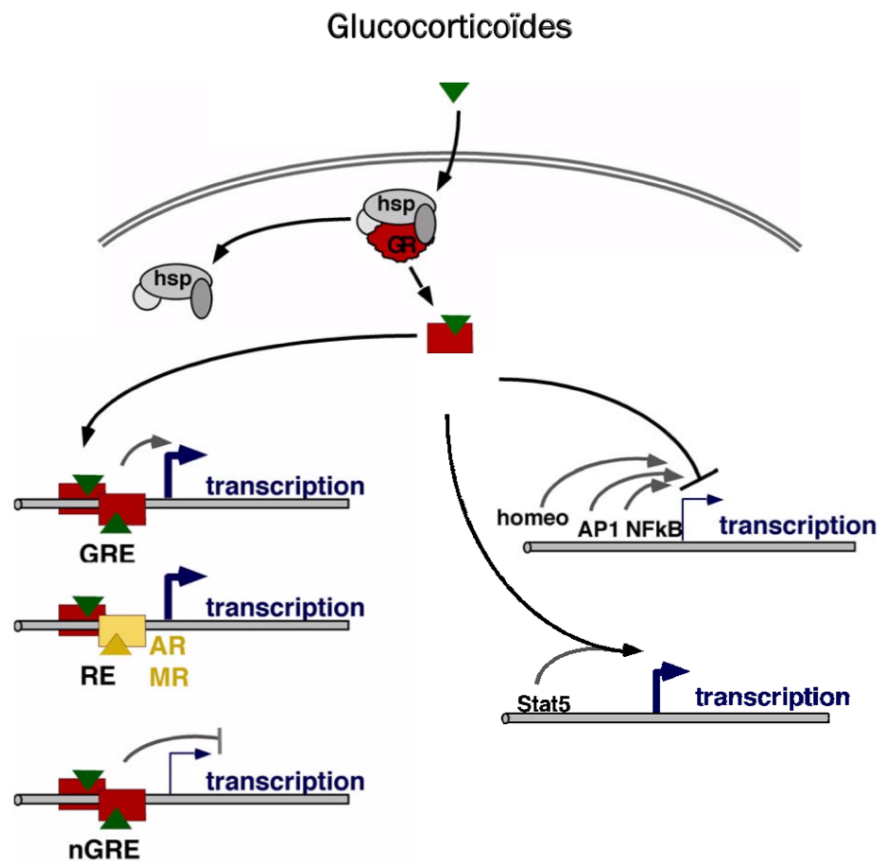


Figure 13. Mécanismes d'action du GR.

Le GR inactif est cytoplasmique et lié à un complexe contenant notamment des protéines de choc thermique (hsp). La liaison du GR aux GC permet la translocation vers le noyau. Le GR peut alors inhiber ou activer la transcription de gènes par l'intermédiaire de deux mécanismes : (i) Interaction du GR sous forme de dimère avec les séquences cibles GREs ou nGREs (ii) interactions protéine-protéine du GR avec d'autres facteurs de transcription tels que le complexe AP1 ou NF κ B ou Stat5. Notons que des hétérodimères avec le MR ou le AR peuvent également activer la transcription au niveau de sites GREs.

IV. Stress et psychopathologies

Chez l'humain, une dérégulation de l'axe HPA est associée à des troubles de santé majeurs et pourrait intervenir dans l'étiologie de nombreuses pathologies psychiatriques tels que les troubles anxieux et la dépression (de Kloet et al., 2005).

Robert M. Sapolsky (1986) a été le premier à évoquer l'hypothèse de l'implication d'une exposition prolongée des GCs dans l'altération des fonctions cérébrales. Selon cet auteur, la sécrétion répétée ou prolongée de cette hormone endommage en particulier les neurones hippocampiques (riches en GR) et conduit à une levée de l'inhibition tonique qu'exerce l'hippocampe sur l'activation de l'axe corticotrope. La surproduction de GCs se pérennise alors via un cercle vicieux qui conduit à divers processus pathologiques. Il a depuis été montré qu'une élévation chronique des niveaux de GCs entraîne des modifications des connectivités synaptiques dans plusieurs régions cérébrales, aboutissant à l'altération de leur fonctionnement. Dans l'hippocampe, la

diminution de l'arborisation des neurones de la région CA3 et une rétraction de leurs dendrites ainsi qu'une perte des épines dendritiques après un stress prolongé, diminuent de fait le nombre de connexions synaptiques entre neurones. Ce phénomène a également été observé dans le cortex préfrontal médian, alors que dans la BLA et le cortex orbitofrontal, une hypertrophie des neurones a été rapportée. Parallèlement, la neurogenèse est ralentie dans le gyrus denté (hippocampe) et la survie des progéniteurs neuronaux et des neurones matures de cette région de l'hippocampe est affectée (Moisan and Le Moal, 2012).

Fonctionnellement, ces changements morphologiques dans le cerveau sont associés dans le cortex préfrontal à une altération de l'attention, de la mémoire de travail et de la flexibilité comportementale. Les modifications structurales dans l'hippocampe sont associées à des troubles de la mémoire spatiale et de l'apprentissage alors que dans l'amygdale, l'hypertrophie dendritique est associée à une augmentation de la mémoire de peur, à de l'anxiété et de l'agressivité.

A. Différences interindividuelles de la vulnérabilité au stress

Il est important de signaler qu'il existe des variabilités interindividuelles importantes de la réponse au stress pouvant moduler le risque d'apparition des troubles psychopathologiques. Ces variabilités peuvent être dues à des facteurs génétiques. Ainsi, chez l'humain, des polymorphismes du gène codant pour le GR ou pour la protéine chaperon FKBP5, ont respectivement été associés à une régulation différentielle de l'activité de l'axe HPA en réponse à un stress et à la récurrence d'épisodes dépressifs (Wust et al., 2004 ; Binder et al., 2004).

Cependant, des études sur des animaux isogéniques indiquent que d'autres facteurs, environnementaux cette fois, peuvent influencer la dynamique de la réponse au stress. C'est notamment le cas des stress périnataux dont il a été montré qu'ils induisent des changements pérennes de l'activité de l'axe corticotrope modulant la vulnérabilité des individus, à l'âge adulte, aux comportements de type anxieux, dépressif, ainsi qu'à la consommation de drogues d'abus (Lévine, 2005 ; Frye et al., 2011). Inversement, chez le rat, une augmentation des soins maternels entraîne une diminution des comportements de peur chez la progéniture à l'âge adulte. Ce phénotype est associé à des modifications moléculaires dans différentes structures de régulation de l'axe HPA avec une augmentation de l'expression des mRNA du GR dans l'hippocampe, une augmentation des niveaux des récepteurs des benzodiazépines dans les noyaux amygdaliens central et basolatéral, ainsi qu'une diminution de l'expression des mRNA du CRH dans le PVN (Francis et al., 1999). Ces résultats illustrent comment l'expérience sociale précoce peut induire des modifications physiologiques stables au niveau des différents nœuds de régulation de l'axe corticotrope, conférant à ce système un point d'équilibre (setpoint) spécifique qui influence *in fine* la vulnérabilité des individus au stress à l'âge adulte.

Enfin, la position sociale et la nature des interactions au sein du groupe ont été associées à des réponses au stress spécifiques susceptibles d'influencer la vulnérabilité des individus aux symptômes de type dépressif induits par un stress social. Avitsur et al. (2001) ont montré que seules les souris les plus subordonnées (peu

d'investigation sociale et nombreuses postures de soumission) lors de défaites sociales répétées présentent une résistance aux GCs. La notion de résistance aux GCs vient de l'observation que des souris soumises à des perturbations sociales répétées (changement de cage régulier), et donc stressées, ont une réponse antivirale plus élevée, et meurent plus souvent des suites d'une infection (Sheridan et al., 2000). Chez ces animaux, cette augmentation de la réponse inflammatoire et immunitaire aux infections s'accompagne de hauts niveaux de GCs systémiques, qui produisent normalement des effets immunosuppresseurs. De ces observations est née l'hypothèse qu'un stress social peut induire une résistance aux GCs. Les travaux d'Avistur et al. complètent cette assertion en mettant en évidence l'importance de la position sociale spécifique dans la modulation de la réponse physiologique des individus au stress social.

Je reviendrai plus en détail sur les associations ayant été rapportées entre la réponse au stress et le rang social dans le chapitre 4.

B. Glucocorticoïdes et psychopathologies

Dépression. La dépression majeure a été associée à une dérégulation de l'activité de l'axe HPA caractérisée par des sécrétions et une réactivité accrue au cortisol, des niveaux basaux de CRH cérébrospinal élevés ainsi qu'une augmentation de la taille et de l'activité de l'hypophyse et des glandes surrénales (Zunszain et al., 2011). De plus, des analyses post-mortem ont révélé des niveaux d'AVP et de CRH plus élevés dans l'hypothalamus de patients atteints de dépression majeurs ou de troubles bipolaires (Purba et al., 1996). Cette hyperactivité de l'axe HPA résulte d'une altération du mécanisme de rétrocontrôle négatif de cet axe. Ainsi, alors que l'injection de dexaméthasone permet d'inhiber la libération de GCs chez les patients témoins, cette inhibition est diminuée chez les patients dépressifs (Carroll, 1980). La dexaméthasone pénètre mal la barrière hématoencéphalique et son action sur la régulation de l'axe HPA repose sur l'inhibition qu'elle produit au niveau de la glande pituitaire (Meijer et al., 1998 ; McEwen, 1998). Le déficit de rétrocontrôle observé chez les patients dépressifs est donc attribuable à un dysfonctionnement spécifique de l'hypothalamus dans ce processus. Enfin, l'administration d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI), classiquement utilisés dans le traitement de la dépression, entraîne, avant l'amélioration des symptômes, une normalisation de l'activité de l'axe HPA en réponse à la dexaméthasone, ainsi qu'une diminution des taux de GCs (Nikisch et al., 2005 ; Ruhé et al., 2015).

D'autre part, le syndrome de Cushing, un hypercortisolisme chronique, est fortement corrélé à l'apparition de symptômes dépressifs (Dorn et al., 1995). Une étude rapporte que 66% des patients atteints du syndrome de Cushing présentaient une psychopathologie, comprenant principalement une dépression atypique et majeure, ainsi que des troubles anxieux et des idées de suicide. Après trois mois d'un traitement visant à réduire l'hypercortisolémie, ce pourcentage a chuté de manière significative à 54%, puis à 24% après 12 mois de traitement (Dorn et al., 1997), suggérant un lien de causalité direct entre une élévation du cortisol et les symptômes dépressifs.

Le rôle des GCs dans l'émergence de phénotypes de types anxieux et dépressif a été confirmé dans des études précliniques. Ainsi, chez le rongeur, un traitement chronique aux GCs induit une augmentation de l'immobilité dans un test de nage forcée, une réduction du temps passé dans la section centrale d'un open-field ainsi qu'une diminution de la motivation dans une tâche de comportement opérant, comparativement à des animaux non traités (David et al., 2009 ; Gourley et al., 2008).

Addiction. L'anamnèse des patients souffrant de troubles addictifs révèle que des conditions de vie aversives (*i.e.* stressantes) constituent un facteur de risque (Sinha et al., 2008 ; Ruisoto and Contador, 2019). Ainsi, chez les adolescents confrontés à des expériences négatives voir traumatiques (décès des parents, divorce, violences physiques, abus sexuels, manque de soutien social) le risque de consommation de drogue est plus élevé que chez la population moyenne de même âge (Newcomb and Harlow, 1986 ; Newcomb and Bentler, 1988 ; Clark et al., 1997 ; Breslau et al., 2003). Le vécu d'expériences stressantes chez l'adulte (divorce, perte d'emploi, problèmes persistants de voisinages, décès de personnes proches) facilite également l'initiation de consommation de drogues illicites ainsi que les phénomènes de rechute (Keyes et al., 2012 ; Sinha, 2007 ; José et al., 2000). Des études génétiques chez l'humain ont mis en évidence le rôle du CRH dans ces phénotypes en révélant que des polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) au niveau des gènes CRH-BP ou CRHR1 sont associés, chez les individus confrontés à des conditions de vie aversives, à un risque plus élevé de consommation d'alcool par rapport aux individus non porteurs de SNP. (Blomeyer et al., 2008 ; Enoch et al., 2008). Des SNP du gène CRH-BP ont également été associés à la consommation de cocaïne et d'héroïne (Levrán et al., 2014).

Des modèles précliniques ont précisé le rôle du CRH dans la prédisposition à la toxicomanie (Corominas et al., 2010 ; Koob and Volkow, 2010). En effet, l'administration de CRH augmente l'activité locomotrice induite par la cocaïne, renforce les comportements stéréotypés induits par l'amphétamine et favorise les phénomènes de rechute dans la recherche de cocaïne chez les rongeurs (Sarnyai et al., 1992 ; Cole and Koob, 1989 ; Erb et al., 1998). A l'inverse, les antagonistes du récepteur CRHR1 préviennent la CPP à la cocaïne induite par le stress, la sensibilisation à l'amphétamine et la consommation d'alcool et de cocaïne (Lu et al., 2001 ; Cole et al., 1990 ; Richardson et al., 2008). Ces altérations comportementales sont associées à des modifications de l'expression des mRNA de *Crf1* et *Crf* dans des structures limbiques tel que le NAcc et l'amygdale (Hansson et al., 2007 ; Sommer et al., 2008).

De nombreux travaux ont montré l'effet facilitateur des GCs sur les réponses comportementales aux drogues. Ainsi, la suppression des GCs circulants par surrénalectomie ou l'inhibition de la synthèse de CORT par injection de metyrapone provoque une diminution des effets locomoteurs de l'amphétamine, de la morphine et de la cocaïne ainsi qu'une suppression de l'auto-administration de cette dernière (Cador et al., 1993 ; Marinelli et al., 1994 ; Piazza et al., 1994 ; Goeders and Guerin, 1996 ; Marinelli et al., 1997a; Marinelli et al., 1997b). La réponse locomotrice à la cocaïne est rétablie par l'administration de CORT à des concentrations

avoisinant les taux physiologiques basaux observés en phase inactive. En revanche, en ce qui concerne la morphine, il est nécessaire de mimer une libération circadienne de GCs (avec une administration de taux plus élevés durant la phase active) afin de récupérer les effets psychomoteurs de cette drogue (Marinelli et al., 1994). Ces résultats démontrent que la libération de GCs est un élément fondamental de l'influence de la réaction au stress sur la consommation de drogues entraînant une dépendance.

C. Glucocorticoïdes et dopamine

Au même titre que les drogues toxicomanogènes, différents types de stimuli stressants peuvent induire une augmentation de la libération de DA dans les différentes structures du système de récompense (Abercrombie et al., 1989 ; Sorg and Kalivas, 1993 ; Finlay et al., 1995 ; Kalivas and Duffy, 1995 ; Tidey and Miczek, 1996; Inglis and Moghaddam, 1999), ainsi qu'une augmentation de l'activité des neurones DAnergiques (Anstrom and Woodward, 2005; Krishnan et al., 2007). Ces circuits neuronaux peuvent donc représenter un substrat biologique commun permettant d'expliquer l'influence de la réaction de stress sur les réponses comportementales aux drogues.

Plusieurs travaux ont permis de révéler le rôle modulateur important des GCs sur l'activité du système mésolimbique (Marinelli and Piazza, 2002). Les premières preuves de l'interaction entre les GCs et le système DAergique ont été apportées par des analyses par microdialyse des concentrations de DA dans les structures cibles des neurones du mésencéphale. Ainsi, une surrénalectomie réduit les concentrations extracellulaires de DA dans le shell du NAcc aussi bien au niveau basal que suite à l'injection de morphine ou de cocaïne (Piazza et al., 1996 ; Barrot et al., 2000). Ces effets sont alors inversés par une supplémentation avec de la CORT. D'autre part, la sensibilisation par une restriction alimentaire de la libération de DA suite à une injection de cocaïne est bloquée par l'administration de metyrapone (Rouge-Pont et al., 1995). Enfin, l'injection de GCs à des niveaux physiologiques suffit à provoquer une nette augmentation de la libération de DA dans le NAcc (Mittleman et al., 1992).

D. Récepteur des glucocorticoïdes et psychopathologies

Le développement des techniques de mutagenèse conditionnelle a permis de raffiner la compréhension des interactions entre DA et GCs, en précisant notamment le rôle du GR dans ce processus.

L'inactivation du GR dans le système nerveux central de la souris (souris GR^{NesCre}) entraîne une réduction des comportements liés au stress, tels que les comportements de type dépressif et anxieux ainsi que les réponses comportementales à la cocaïne (Tronche et al., 1999 ; Deroche-Gamonet et al., 2003). À l'inverse, la surexpression du GR dans le cerveau antérieur entraîne une augmentation de la sensibilisation à la cocaïne (Wei et al., 2004). La perte de la fonction du GR dans le système nerveux altère également la régulation de l'axe HPA, entraînant une augmentation des niveaux de GCs associée à des symptômes rappelant ceux du

syndrome de Cushing (Tronche et al., 1999). Il est important de préciser que l'inactivation du GR dans le système nerveux central entraîne une diminution de l'activité DAergique basale (Ambroggi et al., 2009).

Afin de valider l'hypothèse d'une modulation des comportements de type dépressif et liés aux drogues via l'interaction des GCs avec la neurotransmission DA, des animaux spécifiquement mutés pour le GR dans les neurones DA (GR^{DATCre}) ou dopaminoceptifs exprimant D1R (GR^{D1aCre}) ont été générés (Turiault et al., 2007 ; Ambroggi et al., 2009 ; Barik et al., 2010 ; Barik et al., 2013). Ces études ont révélé que le GR exprimé dans les neurones dopaminoceptifs, mais non dans les neurones libérant de la dopamine, constitue un élément clé des réponses comportementales à la cocaïne. En effet, les souris GR^{D1aCre} , mais pas les souris GR^{DATCre} , montrent une diminution marquée de la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne mais également une diminution de la CPP et de la sensibilisation comportementale à cette même drogue (Ambroggi et al., 2009 ; Barik et al., 2010). Cet effet apparaît de plus spécifique à la cocaïne puisque les réponses comportementales à la morphine ne sont pas modifiées par la mutation du gène GR dans les neurones dopaminoceptifs ou dopaminergiques (Barik et al., 2010). En outre, bien que l'inactivation du GR dans l'ensemble du cerveau ait mis en évidence son implication dans la régulation des comportements anxieux, ni les souris GR^{DATCre} ni les GR^{D1aCre} ne présentent un phénotype spécifique dans les tests d'elevated-plus maze et d'open-field (Boyle et al., 2006 ; Ambroggi et al., 2009). Ces résultats démontrent que, bien que la comorbidité entre la dépendance et l'anxiété puisse être expliquée par leur régulation commune par le GR, ces deux comportements sont indépendants et dissociables, car ils dépendent de GR exprimés dans différentes populations cellulaires. Concernant la dépression, les souris GR^{D1aCre} sont résilientes aux effets du CSDS. En effet, ces souris continuent à interagir normalement avec leurs congénères malgré les stress de défaites répétées subis (Barik et al., 2013).

Il est important de souligner que l'ensemble des phénotypes observés chez les souris GR^{D1aCre} sont associés à une activité de base réduite des neurones DAergiques de la VTA chez ces animaux. De plus, chez ces mutants, l'enregistrement électrophysiologique de cette population neuronale montre une absence d'adaptation du profil de décharge typiquement observée chez les souris contrôles, et caractérisée par une augmentation de la fréquence de décharge moyenne et en bouffées suite au CSDS (Ambroggi et al., 2009 ; Barik et al., 2013). Cet effet ne résulte pas d'une modification de la régulation de l'axe HPA, car les niveaux de GCs circulants sont normaux chez les souris GR^{D1aCre} et GR^{DATCre} , en conditions basales ou en réponse à un stress (Ambroggi et al., 2013). Cela suggère plutôt que le GR dans les neurones dopaminoceptifs participe à l'apparition des phénotypes évoqués en régulant la libération DA via la modulation du rétrocontrôle exercé sur la VTA. Cette idée est également étayée par les résultats d'enregistrements d'activité des MSNs montrant une hyporéactivité de ceux-ci au glutamate (Parnaudeau et al., 2014). D'autre part, des expériences de microdialyse *in vivo*, dans le Nacc de souris traitées à la cocaïne ou ayant subi une défaite sociale répétée, montrent une diminution de DA libérée dans le NAcc chez les seuls animaux mutés (Barik et al., 2010 ; Barik et al., 2013).

Il est enfin important de noter que chez les souris GR^{D1aCre} , la recombinaison du gène GR est limitée aux neurones dopaminoceptifs mais est plus importante que la population attendue de neurones exprimant D1R chez l'adulte et affecte une grande proportion des neurones exprimant D2. Les neurones glutamatergiques du PFC ainsi que les cellules GABAergique du NAcc expriment le gène du récepteur de la dopamine 1a (Drd1a), et sont connus pour réguler fortement l'activité des neurones de la dopamine (voir chapitre 2). L'une de ces structures, ou les deux, pourraient participer à la réduction de l'activité des neurones dopaminergiques.

Chapitre IV

Rangs sociaux, régulation comportementale et vulnérabilité aux psychopathologies : l'hypothèse la réponse au stress.

I. Statut social et état de santé

A. Épidémiologie chez l'humain : santé et statut socioéconomique

Un nombre croissant de résultats indiquant que les disparités de revenus, d'éducation et de statut professionnel, objectivement mesurables et classiquement incluses dans la mesure du statut socioéconomique (SES), permettent de rendre compte d'une part significative de la variabilité de l'état de santé des individus. Ainsi, une diminution du SES est associée à une augmentation des taux de morbidité et de mortalité toutes causes confondues, à une prévalence plus importante des facteurs de risque de maladies chroniques ou de conditions médicales à risque, ainsi qu'une vulnérabilité accrue face aux psychopathologies, incluant les comportements d'abus (Adler and Stewart, 2010 ; Kessler et al., 1994 ; Lorant et al., 2003).

L'existence d'une variabilité de l'état de santé et de la longévité selon un gradient socioéconomique ne peut pas être entièrement expliquée par la privation matérielle, l'analphabétisme ou la disponibilité limitée de soins de santé de ceux qui occupent une position socioéconomique inférieure (Marmot et al., 2004 ; Sapolsky, 2004). De ce fait, plusieurs modèles conceptuels de disparités en matière de santé liées au SES proposent que les expériences de vie inhérentes à la position socioéconomique aux niveaux individuel, familial et communautaire pourraient influencer sur le bien-être et le risque de maladie par le biais de facteurs liés au stress (Dohrenwend, 2000 ; Kelly et al., 1997). Par exemple, l'expérience chronique d'un SES faible au niveau individuel pourrait impliquer des difficultés financières persistantes, un sentiment d'insécurité vis-à-vis de la prospérité future et d'éventuels sentiments démoralisants de marginalisation ou d'exclusion sociale attribuables à un désavantage comparatif sur le plan social, professionnel ou matériel. En outre, la *perception* par un individu de son statut ou de son rang relatif au sein d'une hiérarchie sociale, formellement appelé *statut social subjectif*, peut influencer sur son schéma de réactivité émotionnelle, comportementale et physiologique et par conséquent sur ses capacités de récupération face à des facteurs de stress, impactant ainsi le risque de maladie (Adler et al., 2000 ; Cohen et al., 2008 ; Goodman et al., 2003 ; Ostrove et al., 2000 ; Singh-Manoux et al., 2005).

B. Statut socioéconomique et réponse au stress

Chez l'humain, des recherches ont été conduites afin d'évaluer l'association entre la position hiérarchique et la réponse au stress, mesurée par les niveaux de GCs. Sherman et al., (2012) ont ainsi montré que des individus haut gradés de la fonction publique (au niveau gouvernemental ou militaire) présentent des niveaux basaux de GCs salivaires et d'anxiété plus bas que la population générale, mais que cet effet dépend d'un sentiment de contrôle accru de cette population dirigeante. Une décomposition plus fine des indicateurs de dominance hiérarchique montre en effet que le statut ne corrèle négativement avec les taux de GCs que dans certaines conditions. Ainsi, la dominance de ces leaders a été évaluée selon trois critères : i) le nombre de subordonnés en dessous d'eux, ii) leur autorité/autonomie dans leur fonction, notamment en termes de capacité à recruter ou licencier librement et iii) le nombre de rapport directs avec les employés de grade inférieur. Seuls le nombre de subordonnés et l'autorité apparaissent prédictifs de bas niveaux de GCs. Les auteurs en concluent que le manque d'association spécifique entre le nombre de rapports directs et les niveaux de GCs reflète une diminution du sentiment de contrôle chez ces individus de haut rang. En effet, parmi les participants interrogés, le fait de gérer (manager) directement un grand nombre de personnes n'est pas associé à un sentiment accru de contrôle. De même, dans une étude plus récente il a été montré que la négociation directe entre deux militaires de rangs distincts, dans un contexte extérieur à la hiérarchie militaire, résulte en un un taux de GCs salivaires plus important chez l'individu de rang supérieur (Siart et al., 2016). Ce résultat pourrait traduire, chez les individus dominants, un accroissement de la menace perçue lié au risque de perte d'autorité et de supériorité que représente la confrontation directe avec un individu subordonné dans un contexte informel.

En étudiant les chasseurs-cueilleurs Tsimanes des plaines de Bolivie, von Rueden et al., (2014) ont mis en évidence le rôle de l'influence politique informelle et du soutien social dans la régulation de la réponse au stress. Les Tsimanes forment des communautés relativement égalitaires où les dirigeants n'ont pas de pouvoir coercitif et dans lesquelles les richesses matérielles pouvant occasionner une compétition sont rares. Les auteurs montrent que les hommes influents politiquement ont des niveaux de GCs urinaires plus bas que les autres individus, et que cette association est en partie attribuable au soutien social dont ils bénéficient. En outre, chez ces hommes influents, la diminution de GCs est associée à une diminution de la probabilité de contracter une infection respiratoire. Inversement, la perte d'influence constitue un important facteur de stress entraînant une augmentation des niveaux de GCs ainsi qu'une probabilité accrue d'infection respiratoire. Enfin, il est intéressant de noter que les individus les plus riches de la communauté présentent des taux de GCs supérieurs. Bien que ces individus puissent être socialement influents, ils sont toutefois moins respectés par leurs pairs suggérant le rôle majeur du soutien social dans la modération de la réponse au stress.

Des analyses menées à plus large échelle, dans plusieurs régions du monde, ont produit des résultats mitigés concernant l'association du SES et de la réponse au stress (pour revue, voir Dowd et al., 2009). Certains auteurs ont rapporté des niveaux plus élevés de GCs tout au long de la journée, parmi les populations présentant un SES bas (Cohen et al., 2006a ; Cohen et al., 2006b ; Lupien et al., 2001 ; Evans et al., 2000). De même, Arnetz

et al., (1991) ont rapporté des niveaux de GCs plus élevés chez les chômeurs comparativement aux individus en emploi. D'autres observations ont cependant échoué à trouver de telles associations ou les ont circonscrites à des sous-groupes d'âge ou de sexe spécifique présentant parfois des résultats opposés (Lupien et al., 2001 ; Steptoe et al., 2003 ; Kunz-Ebrecht et al., 2004). Ces résultats, parce qu'ils ont été obtenus via des échantillonnages uniques (serum, salive ou urine), sont avant tout des indicateurs des niveaux basaux de GCs. Des travaux plus récents suggèrent cependant que le *profil de sécrétion* de cortisol pourrait être un indicateur plus pertinent de l'état de santé que le niveau basal (Miller et al., 2007).

Comme présenté au chapitre 3, la sécrétion de GCs présente une régulation cyclique complexe. De plus, la réactivité de l'axe HPA est très variable selon les individus. Pour ces raisons, la caractérisation de la réponse au stress et de ses corrélats métaboliques s'oriente de plus en plus vers des mesures répétées du cortisol sur un ou plusieurs jours (Lewine et al., 2007). La modélisation des profils de sécrétions de GCs en réponse au stress inclue notamment, la pente de la courbe diurne depuis le pic matinal sécrétoire jusqu'au creux en fin de journée, l'amplitude de la libération de GCs au réveil (cortisol awakening response, CAR), les niveaux de cortisol le matin et le soir ainsi que les mesures de la concentration totale de cortisol au cours de la journée (aire sous la courbe, AUC). Parmi six études ayant porté sur le lien entre SES et CAR, trois n'ont rapporté aucune corrélation, deux ont observé une association entre des niveaux de SES élevé/ très élevés et une diminution de la CAR, alors qu'une dernière a décrit une relation inverse avec un faible SES associé à une faible CAR.

Sur quatre analyses ayant porté sur le lien entre SES et la pente diurne de déclin de GCs, deux ont montré un aplatissement des courbes chez les populations de bas SES (Cohen et al., 2006b ; Ranjit et al., 2005). Cependant, dans un cas, cet aplatissement résulte d'une réduction de la CAR, alors que dans l'autre, il résulte d'une moindre diminution de GCs en soirée. Li et al., (2007) ont collecté deux échantillons de salive sur une journée, le premier 45 minutes après le réveil (t1), le second 3 heures plus tard (t2). Ils ont défini comme « normal » un déclin diurne caractérisé par une mesure des GCs en t1 située dans les 95% d'une distribution normale et une mesure en t2 inférieure de 20% ou plus à la précédente. La probabilité d'avoir un déclin normal est plus élevée pour les SES élevés. Pour cette population, la probabilité d'avoir une mesure « extrême » en t1 est également plus basse que pour les individus de bas SES. Une étude ne mesurant pas directement cette pente, rapporte des niveaux de GCs plus élevés le matin parmi les individus de haut SES avec une réduction des taux l'après-midi, alors qu'aucune évolution n'est observée dans le même intervalle chez les populations de bas SES (Brandtstadter et al., 1991). Ce profil suggère que l'aplatissement caractéristique des individus de bas SES pourrait résulter d'un pic matinal moins important chez cette population. Enfin, trois études ayant analysé la relation SES – AUC ont montré que des SES plus bas sont associés à des AUC plus élevés (Cohen et al., 2006a ; Cohen et al., 2006b ; Li et al., 2007).

Dans l'ensemble, ces résultats sont mitigés, et peu de preuves ont montré que la réduction du SES est toujours liée à des taux plus élevés de cortisol. Un SES inférieur est toutefois plus systématiquement associé à un

schéma diurne émoussé de cortisol salivaire, mais le fait de savoir si cela correspond à une exposition globale plus élevée ou plus faible au cortisol au cours de la journée n'est toujours pas bien compris.

II. Stress et comportements sociaux

A. Environnement social : effets bidirectionnels sur la réponse au stress

1. L'environnement social comme facteur de stress

Chez le rongeur, le modèle de stress social le plus couramment employé est le protocole de CSDS présenté au chapitre 3 (p51). Comparativement à d'autres stressseurs (rétention, chocs électriques, stress moyen chronique), précisons que le CSDS peut entraîner des conséquences plus prononcées sur le plan physiologique et comportemental. Contrairement aux stressseurs physiques (*i.e.* contention), le stress social n'est pas sujet à habituation ou à sensibilisation. Les défaites sociales impactent le fonctionnement et la morphologie de l'hippocampe. Ces effets incluent une réduction du volume de l'hippocampe liée à un remodelage dendritique ainsi qu'une diminution de la neurogénèse (Czeh et al., 2001 ; Magariños et al., 1996 ; Gould et al., 1998). Le stress induit par une agression quotidienne pendant deux jours altère également le ratio de GR / MR dans l'hippocampe (Buwalda et al., 2001 ; Veenema et al., 2003). Ces défaites entraînent également une augmentation des niveaux de CORT durable, comme suggéré par l'involution du thymus observée une semaine après la dernière agression.

La densité d'individus dans la cage de résidence affecte le comportement des rongeurs. Aussi, des protocoles de surpeuplement (*crowding*) et d'isolement s'avèrent tous deux être des stressseurs chez le rongeur. Chez la souris, comme évoqué au chapitre 1, le surpeuplement supprime les fonctions reproductives des femelles, ce qui pourrait assurer la régulation de l'expansion démographique chez les espèces à haut taux de reproduction (Christian and Lemunyan, 1958 ; Christian, 1971). Précisons que le protocole de surpeuplement réalisé en laboratoire nécessite que les animaux réunis soient suffisamment nombreux (8 souris dans une cage standard de 31 x 17 cm) car la constitution de groupes de tailles standards est, à l'inverse, un facteur d'enrichissement de l'environnement du rongeur, comme nous le discuterons plus bas (Lin et al., 2015 ; Sztainberg and Chen, 2010). Ces modulations de la densité de population ont été associées à de nombreuses variations physiologiques chez le rongeur. Par exemple, aussi bien l'isolement que le surpeuplement entraînent chez les rats, une augmentation des fonctions surrénales que révèlent une augmentation du niveau de CORT basal, une atrophie du thymus ainsi qu'une hypertrophie des glandes surrénales (Gamallo et al., 1986). Dans cette étude, précisons que ces effets sont plus marqués dans un contexte de surpeuplement que d'isolement. De plus, un surpeuplement d'une semaine suffit à entraîner une baisse de la réactivité de l'axe HPA, comme indiqué par une baisse d'ACTH et de CORT dans le plasma sanguin à la suite d'un stress de contention (Gadek-Michalska and Bugajski, 2003). Notons qu'un surpeuplement chez la femelle gestante entraîne des changements chez la progéniture, incluant une réduction du poids des petits à la naissance et, chez les femelles, un retard de la

puberté et des cycles d'œstrus (Harvey and Chevins, 1987). Chez les mères ayant été exposées au surpeuplement, des taux de CORT plasmatiques élevés ont été observés, accréditant l'hypothèse d'une médiation surrénalienne des effets du stress prénatal.

2. Les effets protecteurs de la sociabilité

Les interactions sociales peuvent également jouer un rôle de modérateur et tempérer (buffering) les effets du stress environnemental (Hennessy et al., 2009 ; Beery and Kaufer, 2015). Comme évoqué ci-dessus, l'isolement constitue un facteur de stress chez de nombreuses espèces. Par exemple chez le singe, les mères vivant isolément présentent une augmentation de cortisol après avoir été séparées de leurs petits, ce qui n'apparaît pas chez les mères vivant en groupe (Mendoza et al., 1978). De même chez le jeune singe, la séparation d'avec la mère entraîne une augmentation de cortisol qui peut être supprimée s'il est entouré de membres familiers de son groupe, indiquant un effet protecteur de l'environnement social face à des facteurs de stress relationnels (Levine, 2000). La présence d'un pair familier induit également un effet protecteur vis-à-vis des menaces naturelles. Par exemple, l'exposition à un stresser provoquant une forte réponse émotionnelle chez le singe (un serpent vivant), entraîne un comportement d'évitement qui ne s'accompagne d'une augmentation de cortisol que chez les animaux isolés, alors que ces taux restent normaux chez les individus vivant en groupe (Coe et al., 1992). En outre, alors qu'une stimulation aversive systématique peut aussi entraîner une augmentation de cortisol, la présence d'un conspécifique entraîne une diminution de cette réponse comme cela a été mis en évidence dans un paradigme de peur conditionnée (Stanton et al., 1985). En effet, la présence d'un partenaire familier au moment de la présentation d'un indice annonciateur d'une menace imminente, permet de diminuer la production de cortisol classiquement observée dans ce cas. Des effets similaires sont observés chez les rats dont la réponse à différents stress environnementaux est diminuée chez les animaux vivant en groupe comparativement aux animaux vivant isolément (Taylor, 1981 ; Davitz and Mason, 1955).

Il est important de préciser que l'effet protecteur des relations sociales dépend de la qualité du lien entre les individus. Chez le cochon d'Inde, cela est illustré par une diminution de la réponse au stress de mâles exposés à un environnement nouveau, uniquement lorsqu'ils sont en présence d'une femelle à laquelle ils sont liés, mais pas en présence d'une femelle non familière ou avec laquelle ils interagissent peu (Hennessy et al., 2006). De même, chez le jeune singe, seule la présence de l'individu prodiguant les soins diminue la réponse au stress, alors que la présence d'autres individus, familiers ou non, ne modifie pas l'activité de l'axe HPA (Wiener et al., 1987 ; Hoffman et al., 1995). Ces observations corroborent des résultats chez l'humain, indiquant une réduction des GCs salivaires chez les hommes disposant du soutien spécifique de leur conjointe, mais pas d'une femme inconnue, lors d'une intervention orale en public (stresser). Il est intéressant de noter que cet effet est dépendant du sexe, puisque chez les femmes, la présence de leur compagnon entraîne une augmentation de GCs en pareille situation (Heinrichs et al., 2003 ; Kirschbaum et al., 1995).

Chez l'humain, les effets bénéfiques des relations sociales s'observent sur un certain nombre de paramètres physiologiques incluant les fonctions immunitaire et cardiovasculaire (Berkman and Kawachi, 2000). Enfin, il a été montré que des relations sociales stables corrèlent avec une augmentation de l'espérance de vie chez de nombreuses espèces (humain : Holt-Lunstad et al., 2010 ; babouin : Silk et al., 2010 ; rat : Yee et al., 2008 ; dauphin : Stanton and Mann, 2012).

B. Glucocorticoïdes et rangs sociaux

L'association entre le statut de dominance et les niveaux de GCs a également été étudiée au sein de nombreuses espèces. Chez plusieurs espèces de primates non humains, de rongeurs, ou encore chez les poissons, il a été montré que les individus dominants présentent des taux de GCs endogènes inférieurs à ceux de leurs congénères subordonnés ce qui pourrait indiquer un niveau de stress social plus élevé chez ces derniers (Sapolsky, 1982 ; Sapolsky, 2005 ; Monder, 1994 ; McEwen, 2015 ; Sachser, 1989 ; Fox et al., 1997). Il existe cependant des exceptions et pour certaines espèces, cette association est inversée (Creel, 1992 ; Schoech, 1991). Chez la souris, il n'y a pas de consensus clair sur la relation entre le rang de dominance et le niveau de GCs plasmatiques basal (Table 4).

Strain	Group size	Cage dimensions	Time spent together (days)	Females present?	Relationship between rank and plasma corticosterone
DBA/2J	3 (siblings)	26.5 × 42.0 × 18.5 cm + added 5 cm high platform below	56	No	Dominant > subordinate
BALB/c ByJ	5	23 × 16 cm	84	No	Dominant > subordinate
CFW	4	36 × 24 cm	1	No	Subordinate > dominant
CF-1	4	N/A	3	No	Subordinate > dominant
CBA/J	15 (5 M, 10 F)	Eight 23 × 11 × 11 cm inter-connected cages	14	Yes	Subordinate > dominant
CBA/J	15 (5 M, 10 F)	Eight 23 × 11 × 11 cm inter-connected cages	42	Yes	Subordinate > dominant
Albino TO	2	30 × 22 × 11 cm	7	No	Dominant = subordinate
C57BL/6J	2	15 × 15 × 30 cm	7	No	Dominant = subordinate
CD-1	3 (siblings)	45 × 25 × 20 cm	22	No	Dominant = subordinate
CF-1	4	N/A	1	No	Dominant = subordinate
CF-1	4	N/A	6	No	Dominant = subordinate
CF-1	4	N/A	14	No	Dominant = subordinate
CFW	4	36 × 24 cm	0.25	No	Dominant = subordinate
CFLP	6	30 × 30 × 30 cm	5	No	Dominant = subordinate
CBA/J	15 (5 M, 10 F)	Eight 23 × 11 × 11 cm inter-connected cages	105	Yes	Dominant = subordinate

Table 4. Relation entre corticostérone et rang social chez la souris (Williamson, 2017).

Plus que le rang social absolu, de nombreux paramètres relatifs aux caractéristiques du groupe influencent le lien entre dominance et GCs. Ainsi, les individus de rang inférieur apparaissent effectivement davantage *socialement stressés* que les dominants parmi les groupes hiérarchiques où *i)* les rapports de dominance sont stables et les agressions ouvertes peu fréquentes *ii)* les subordonnés sont exposés à des stressseurs sociaux fréquents en raison de la faible disponibilité de soutien social et de la présence minimale de parents, *iii)* les animaux sont confinés à un espace trop petit pour permettre aux individus subordonnés d'éviter les animaux dominants. Ajoutons que la personnalité du dominant influence également cette association et les groupes au sein desquels celui-ci montre un haut niveau de sociabilité (affiliatif) apparaissent plus stressants pour les

dominés (Table 5). Ces animaux pour lesquels l'appartenance au groupe constitue un facteur de stress plus important, présentent une hyperactivité du système GC caractérisée par des niveaux basaux de GCs élevés, des glandes surrénales élargies reflétant une sécrétion accrue, une moindre réactivité de la réponse au stress (libération plus tardive des GCs) face à un défi homéostatique majeur et une sensibilité altérée du système à la régulation du rétrocontrôle opéré par les GCs (Sapolsky, 2005).

Societal characteristic	Individuals experiencing the most stress
<i>Dominance style and means of maintaining despotic dominance</i>	
Despotic hierarchy maintained through frequent physical reassertion of dominance	High-ranking
Despotic hierarchy maintained through intimidation	Low-ranking
Egalitarian hierarchy	*
<i>Style of breeding system</i>	
Cooperative	High-ranking
Competitive	*
<i>Stability of ranks</i>	
Unstable	High-ranking
Highly stable	Low-ranking
<i>Availability of coping outlets for subordinates</i>	
High availability	*
Low availability	Low-ranking
<i>Ease with which subordinates avoid dominant individuals</i>	
Easy avoidance	*
Difficult avoidance	Low-ranking
<i>Availability of alternative strategies to overt competition</i>	
Present	*
Lacking	Low-ranking
<i>Personality</i>	
Dominants perceive neutral interactions as challenging; subordinates take advantage of coping strategies	High-ranking
Dominants are adept at exerting social control and highly affiliative; subordinates are poor at exploiting opportunities for coping and support	Low-ranking

Table 5. Influence des caractéristiques sociétales sur le niveau de stress vécu par les individus de bas et haut rang. Les astérisques indiquent une absence de lien démontré en fonction du rang (Sapolsky, 2005).

Chez les souris CD1, des résultats récents confirment l'importance de la personnalité du dominant dans l'émergence d'un lien entre GCs et rang social et montrent que seuls les individus subordonnés issus de hiérarchies despotiques (*i.e.* le mâle alpha a la capacité à inhiber l'agressivité des autres mâles de leur groupe) ont des taux de GCs est plus élevés. Chez ces mêmes animaux, les mâles subordonnés vivant dans de larges groupes hiérarchisés présentent des taux de CORT plasmatique nettement plus élevés que les mâles subordonnés vivant par paires, ce qui suggère que vivre dans un groupe nombreux est une expérience plus stressante sur le plan social pour les individus de rang inférieur (Williamson, 2017).

Le rôle de la réponse au stress dans la régulation des rapports sociaux a été mis en évidence. Chez le rongeur, les interactions agonistiques entraînent des libérations de GCs (Schuurman, 1980 ; Bronson, 1965). De plus, ces expériences sociales déterminent la réponse au stress lors d'interactions ultérieures avec un conspécifique non familial. Ainsi, la présence d'un mâle non familial agressif provoque chez des souris ayant précédemment été agressées, des niveaux de GCs plasmatiques plus élevés que chez des souris contrôles. Chez ces animaux, la simple présence d'un agresseur suffit en effet à provoquer une réponse surrénale comparable à celle observée en cas d'agression effective (Bronson and Eleftheriou, 1965).

L'amplitude de la réponse au stress lors d'une première interaction apparaît déterminante dans l'acquisition d'une position de dominance spécifique et participe à la stabilité des rapports hiérarchiques ultérieurs. Ainsi, un rat exposé à un stress aigu avant d'être confronté à un conspécifique non familial a une probabilité plus élevée d'être soumis. Ce stress initial potentialise également la mémorisation du rang social à long terme (Cordero and Sandi, 2007). L'implication des GCs dans ce processus a été démontré. Après une première interaction entre deux animaux non familiers, le traitement chronique aux GCs de l'animal ayant présenté un phénotype de soumission permet de maintenir ce rapport de subordination dans la durée. Cet effet de potentialisation mnésique n'étant pas observé lorsque seul l'animal dominant est traité, ce résultat indique un rôle des GCs dans la mémorisation spécifique des rapports de subordination (Timmer and Sandi, 2010 ; Weger et al., 2018).

C. Rangs sociaux et comportements

Behaviour	Test	Relationship between Rank and Behaviour	Sex	Group size	Strain	
Exploratory	Home-cage activity	Dominant > Subordinate	M	2	Swiss-Webster	
		Dominant = Subordinate	M	10	NIH Swiss	
	Hole Board	Dominant > Subordinate	M	5	NIH Swiss	
Anxiety-related	Open Field	Dominant > Subordinate	M	3	CD-1	
		Dominant = Subordinate	M	4	C57BL/6J	
		Dominant = Subordinate	M	4	C57BL/6J	
		Dominant = Subordinate	M	4-5	C57BL/6J	
		Dominant = Subordinate	M	4	C57BL/6J	
		Dominant = Subordinate	M	4	C57BL/6J	
	Elevated Plus Maze	Dominant > Subordinate	M	3	CD-1	
		Dominant > Subordinate	M	10	Swiss-Webster	
		Dominant = Subordinate	M	10	NIH Swiss	
		Dominant = Subordinate	M	5	NIH Swiss	
		Dominant > Subordinate	M	4	C57BL/6J	
		Dominant < Subordinate	M	4	C57BL/6J	
Porsolt's Swim Test	Dominant > Subordinate	M	10	NIH Swiss		
	Dominant > Subordinate	M	5	NIH Swiss		
	Dominant < Subordinate	M	4	C57BL/6J		
	Cognitive	Lashley III Maze	Dominant > Subordinate	M	3	CD-1
		Morris Water Maze	Dominant = Subordinate	M	3	CD-1
		Odor Discrimination	Dominant = Subordinate	M	3	CD-1
Sensory/Motor	Balance Beam	Dominant = Subordinate	M	3	CD-1	

Table 6. Relation entre comportement et rang social (Varholickk et al., 2018).

Les travaux évaluant les hiérarchies de dominance chez la souris ont mis en évidence des différences comportementales entre les animaux de différents statuts sociaux. Par exemple, les souris dominantes explorent généralement davantage un nouvel environnement que leurs conspécifiques subordonnées, bien que ces dernières présentent tendanciellement moins de comportements de type anxieux (D'Amato, 1988 ; Hilakivi et al., 1989 ; Hilakivi-Clarke and Lister, 1992 ; Colas-Zelin et al., 2012 ; Wang et al., 2011 ; Horii et al., 2017 ; Kunkel and Wang, 2018 ; Larrieu et al., 2017 ; Ferrari et al., 1998). Les animaux les plus agressifs présentent également une activité accrue dans un test de nage forcée, mais cette différence n'apparaît qu'après que le rang social n'a été acquis (Hilakivi et al., 1989, 1992).

Dans leur étude, Colas-Zelin et al., (2012), ont testé les effets d'une tendance précoce ou tardivement imposée pour un rang social spécifique, sur plusieurs des compétences d'apprentissage distinctes (discrimination d'odeur, peur conditionnée, apprentissage spatiale dans un labyrinthe et navigation égocentrique dans une piscine de Morris). Pour ce faire, les souris ont été testées sans modification de leur groupe d'origine (groupe : tendance précoce) ou après avoir été introduites dans un nouveau groupe au sein duquel leur nouveau statut a été évalué (groupe : tendance imposée). Les résultats indiquent que les animaux ayant acquis tardivement un statut de subordination, mais pas ceux étant subordonnés depuis le début de l'expérience, présentent une diminution des tendances exploratoires, ainsi qu'une altération des performances d'apprentissage spatiale dans le maze. Les auteurs précisent qu'une analyse agrégée de ces différents tests d'apprentissage démontre une altération importante des compétences cognitives des souris devenant tardivement subordonnées. Il a également récemment été montré qu'un statut social élevé corrèle avec une augmentation de la sociabilité dans un test de préférence des trois chambres (Kunkel and Wang, 2018).

Précisons enfin que l'importante variabilité de ces tests peut être liée aux différences de méthodologies, de lignées et de conditions d'hébergement utilisées pour déterminer les rangs sociaux et les phénotypes qui leur sont liés. Notons enfin que dans la plupart de ces études, une limite importante renvoie à la mesure unidimensionnelle du rang social au moyen d'un test unique (souvent l'agressivité). De plus, beaucoup d'entre elles ne permettent pas de mettre en évidence l'effet direct de l'acquisition du rang social, puisque les phénotypes sont observés chez des animaux dont les rapports de dominance sont déjà établis.

III. Rang social et vulnérabilité aux psychopathologies

A. Hiérarchie et comportements de type dépressif

1. Statut socioéconomique et comportements de type dépressif

En 2003, Lorant et al., ont montré dans une méta-analyse portant sur des résultats épidémiologiques obtenus dans des pays du monde entier depuis 1979 (mais avec une surreprésentation de pays d'Europe et d'Amérique

du nord) que l'incidence et la durée moyenne des épisodes de MDD évoluent selon un gradient inverse au niveau de SES. Certains mécanismes de cette association ont depuis été précisés en montrant notamment le rôle prévalant de l'éducation sur celui du revenu dans ce processus.

Ainsi, dans une analyse menée dans trois pays représentatifs de l'Union Européenne (Finlande, Pologne et Espagne) les auteurs, après avoir confirmé qu'une augmentation de l'indice SES (défini par les niveaux d'éducation et de revenu) diminue le risque de dépression dans chacun de ces pays, ont montré que cet effet repose d'abord sur une augmentation du niveau d'éducation des populations concernées (Freeman et al., 2016). Ce rôle protecteur de l'éducation confirme les résultats d'études épidémiologiques menées à large échelle dans d'autres pays (Gan et al., 2012 ; Eikemo et al., 2008 ; Bjelland et al., 2008). D'autres facteurs de régulation du lien SES-MDD ont été soulignés, notamment le groupe ethnique d'appartenance. Ainsi, alors que les populations noires et hispaniques états-uniennes présentent en moyenne des niveaux d'éducation et de revenu par ménage plus bas et des taux de chômage plus élevés par rapport aux blancs, de nombreuses observations montrent que la prévalence de MDD est inférieure au sein de ces groupes ethniques (Gavin et al., 2010 ; Alegria et al., 2004 ; Williams et al., 2007). Aux États-Unis, chez les blancs, le niveau d'éducation est inversement corrélé à la MDD, et chez les hispaniques et les blancs, la sortie de l'emploi constitue un facteur de risque. En revanche, aucun de ces paramètres socio-économiques ne permet de prédire le taux de dépression parmi les populations noires (Gavin et al., 2010). L'effet protecteur de l'appartenance à un groupe ethnique pourrait tenir à des processus d'identification ethnique ainsi qu'à un soutien social plus important au sein de ces communautés (Herd and Grube, 1996 ; Mossakowski, 2003).

Enfin, en France, une étude s'est appuyée sur le suivi, initié en 1989, de l'état de santé de milliers d'employés d'EDF-GDF (cohorte GAZEL) afin d'identifier l'effet de rangs sociaux explicitement établis sur la prévalence et l'évolution des MDD (Melchior et al., 2013). Les résultats indiquent que les employés de plus bas grades ont une probabilité plus élevée d'être atteints de dépression, et plus encore de présenter une dépression persistante, comparativement à leurs collègues plus hauts gradés.

2. Modélisation animale du lien entre rang social et dépression

Parce que la dépression présente une incidence deux fois supérieure chez les femmes, Shively et al., (1997) se sont intéressés à l'impact du rang social sur la vulnérabilité à la dépression chez les singes *cynomolgus* femelles adultes. Dans leur étude, les statuts sociaux de femelles vivant en tétrade sont déterminés selon la capacité de chacune à remporter des victoires lors d'interactions antagonistes ou compétitives. Les deux animaux de chaque groupe présentant le plus de victoires sont désignés comme dominants tandis que les deux autres cumulant le plus de défaites sont désignés comme subordonnés. Une fois ces hiérarchies stabilisées, de nouvelles tétrades sont constituées en regroupant les dominantes ou les femelles de rangs inférieurs entre elles. Cette redistribution aboutit à la formation de quatre groupes phénotypiques distincts ; i) les dominantes

initiales conservant leur dominance au sein du nouveau groupe ; ii) les dominantes devenues subordonnées ; iii) les subordonnées devenues dominantes et iv) les femelles restant subordonnées tout au long de l'expérience. Au sein de chaque groupe, les auteurs ont alors observé l'évolution de l'activité de l'axe HPA, des cycles d'œstrus dont il a été montré qu'ils sont fortement inhibés chez les femelles subordonnées ainsi que des comportements de type dépressif (courbure du dos et isolement). Les résultats indiquent que les femelles nouvellement dominantes présentent des taux de GCs cumulés dans les selles plus faibles, des interactions sociales plus fréquentes et une activité ostrogénique préservée par rapport aux femelles devenues subordonnées. Les résultats indiquent par ailleurs une plus grande vulnérabilité à la dépression chez les femelles restées subordonnées tout au long de l'expérience comparativement aux femelles subordonnées précédemment dominantes. En effet, 70% des femelles déprimées dans leur deuxième tétrades étaient subordonnées dans leur précédent groupe. Il est important de préciser qu'en conditions naturelles, les jeunes femelles *cynomolgus* acquièrent très tôt leur statut social et que celui-ci tend à être stable tout au long de leur vie. A ce titre, le statut social initial peut être considéré comme une caractéristique comportementale stable de l'individu, alors que le statut acquis pendant la deuxième phase de l'expérience représente un état de stress social manipulé expérimentalement.

Comme présenté au chapitre 2, la défaite conditionnée correspond à une augmentation des comportements d'évitement chez le hamster après qu'il a subi un stress social. Afin de déterminer si le rang social influence la vulnérabilité à ce phénotype, Morrison et al., (2011) ont soumis des paires de hamsters à des confrontations journalières pendant deux semaines, afin d'établir pour chaque couple, un rapport de dominance stable. 24 heures après la dernière confrontation, les dominants et les subordonnés ont été soumis à un protocole de défaite sociale aigüe (*i.e.* 3 agressions de 5 min le même jour) puis testés pour la défaite conditionnée le surlendemain. Dans cette dernière phase, les hamsters dominants présentent moins de comportements défensifs et d'évitement que leur conspécifiques subordonnés, suggérant une vulnérabilité accrue des individus subordonnés aux phénotypes de type dépressif.

Chez la souris, l'association entre statut social et vulnérabilité à la dépression n'est pas claire et plusieurs résultats contradictoires ont été rapportés. Dans une première étude, des souris hébergées individuellement depuis une semaine ont été confrontées à des interactions quotidiennes directes de cinq minutes pendant 21 jours (Bartolomucci et al., 2001). Pendant le temps restant, le résident et l'intrus, bien qu'occupant la même cage, étaient séparés par une paroi transparente perforée. Ce protocole a permis de distinguer quatre phénotypes : les résidents dominants, les résidents soumis, les intrus dominants et les intrus soumis. Les résultats montrent que l'acquisition du rang conduit les dominants à une diminution de poids corporel et à une hyper-locomotion, alors qu'un phénotype inverse est observé pour ces deux paramètres chez les souris dominées. Ces profils neurocomportementaux ont été interprétés comme une tentative d'adaptation (*coping*) accrue chez les dominants et inversement, comme une manifestation d'impuissance et de comportements de type dépressif chez les subordonnés. Ce résultat contraste avec deux autres études de modèles murins, l'une

n'ayant trouvé aucun indice prédictif de risque de comportements de type dépressif dans l'identification du rang social, la seconde ayant rapporté une vulnérabilité accrue des souris dominantes face à un protocole de CSDS (Lehmann et al., 2013 ; Larrieu et al., 2017). Bien que ces trois études aient établi les rangs sociaux via l'utilisation du test de préséance dans un tube, certaines différences méthodologiques pourraient rendre compte des divergences des résultats obtenus. Ces travaux faisant directement écho à nos travaux de thèse, nous les discuterons plus en détail dans la discussion générale.

B. Hiérarchie sociale et vulnérabilité à la cocaïne

1. Statut socioéconomique et consommation de cocaïne

Même si la dépendance à la cocaïne est observée dans toutes les strates sociales, les individus provenant des couches sociaux-économiques les plus basses apparaissent plus susceptibles face aux conséquences sociales négatives induites par sa consommation, aussi bien sur le plan judiciaire (nombre d'arrestations et durée moyenne d'incarcération), que sur le plan de la dépendance à proprement parler (Palmar et al., 2015). Alors que les cercles sociaux, amicaux et familiaux contribuent, via la pression qu'ils exercent pour induire à l'arrêt de la consommation des drogues d'abus, l'accès à un large réseau de support social a été corrélé au niveau de SES (Cheney et al., 2016 ; Campbell et al., 1986). De plus, alors que des études ont montré le rôle protecteur du soutien social et de l'occupation professionnelle contre la consommation de cocaïne, le niveau de pauvreté du voisinage immédiat constitue l'indicateur statistiquement le plus significatif d'un haut niveau de consommation (Williams and Laktin, 2007). Il est intéressant de noter que parmi les adolescents, alors que le niveau de revenu familial, seul, corrèle avec la probabilité d'avoir déjà consommé de la cocaïne, le niveau de revenu des parents associé au niveau d'éducation corrèlent quant à eux négativement avec l'usage de cocaïne (Humensky, 2010 ; Palamar and Ompad, 2014 ; Palamar et al., 2015). De même, chez l'adultes, l'usage de cocaïne est moindre au sein des populations les plus éduquées (Chatterji, 2006 ; Harder and Chilcoat, 2007). Ensemble, ces résultats suggèrent que le stress social, dont la nature et l'intensité varient avec les niveaux de SES, constituent un facteur de vulnérabilité face aux drogues d'abus.

2. Modèles de hiérarchie sociale dans l'addiction à la cocaïne

La mesure directe de l'effet du SES sur la consommation étant difficile à effectuer chez l'humain, les hiérarchies sociales chez les primates non humains constituent un modèle de choix dans l'étude de ces relations. Dans un modèle classiquement utilisé, des singes mâles adultes (*Macaca fascicularis*) sont regroupés par quatre et le classement social est établi via l'observation répétée de confrontations dyadiques. Une fois établie une hiérarchie stable et linéaire, les deux animaux les plus agressifs du groupe sont désignés comme étant les dominants, et leurs deux compères comme les subordonnés (*i.e.* Czoty and Nader, 2013 ; Gould et al., 2017). Dans ce cadre expérimental, Czoty et al., 2005 ont soumis les individus de différents rangs à une tâche dans laquelle les animaux peuvent accéder une récompense alimentaire accessible sans effort ou à de la

cocaïne pour laquelle un travail doit être fourni. Ainsi, la réponse comportementale nécessaire à l'obtention de cocaïne est doublée à chaque session, jusqu'à ce que l'effort à fournir devienne tellement important que l'animal préfère la nourriture à la drogue. En moyenne, l'effort fourni par les singes subordonnés est plus important que celui des singes dominants, indiquant que la cocaïne est plus renforçante pour les individus de rang inférieur. Enfin, il a été montré que l'effet de stress sociaux liés à des interactions antagonistes impactent l'auto-administration de cocaïne chez le singe, différemment en fonction de son statut social (Gould et al., 2017). Ainsi, après une confrontation sociale, l'auto-administration n'augmente que chez les individus subordonnés.

3. Conséquences neurobiologiques et comportementales du rang social

Comme mentionné dans le chapitre 2, de nombreuses études ont mis en évidence le rôle du système DA de récompense, et notamment des récepteurs D2 dans la régulation des comportements sociaux hiérarchiques. Des études d'imagerie chez le primate, incluant l'humain, ont révélé comment ces différences DA contribuent aux effets qu'exerce le statut social sur la motivation pour la cocaïne. Dans l'étude déjà cité de Morgan et al., (2002) les auteurs montrent que l'augmentation des D2 chez les dominants est associé à une consommation moins importante de cocaïne que leurs conspécifiques subordonnés. Ce résultat suggère un rôle protecteur des D2 sur la vulnérabilité à la cocaïne. Dans une autre étude, des singes subordonnés montrent une réduction de l'expression de D2 dans le striatum après une période d'abstinence prolongée (Czoty et al., 2010). Ensemble, ces résultats confirment des recherches précédentes ayant indiqué une corrélation entre les niveaux de D2 dans le striatum et la consommation de cocaïne chez l'humain et le rat (Volkow et al., 1999 ; Dalley et al., 2007). En effet, chez l'humain, des résultats d'imagerie ont montré une association positive entre rang social, expression des récepteurs D2/D3 (confirmant les résultats de Martinez et al., 2010 présentés au chapitre 2) corrélant tous deux négativement avec la consommation de cocaïne (Wiers et al., 2016). Les auteurs de cette étude en concluent que la consommation chronique de cocaïne, en réduisant la densité des récepteurs D2, pourrait nuire aux bénéfices liés à un SES élevé chez les personnes dépendantes (Volkow et al., 1993). En accord avec cette hypothèse, aucune différence d'expression de D2 dans le striatum n'est observée chez des singes de différents statuts sociaux suite à une consommation de cocaïne à long-terme (Czoty et al., 2005).

Des résultats chez le rongeur ont également montré des associations entre le rang social et la vulnérabilité à la cocaïne. Jupp et al. (2016) ont recouru à un test de compétition pour accéder à de l'eau de boisson afin d'identifier les rangs sociaux de rats mâles regroupés en tétrades. Les deux rats buvant le plus étant considérés comme dominants dans leur groupe et leurs compères identifiés comme subordonnés. Les auteurs ne rapportent aucune différence dans l'acquisition de l'auto-administration en fonction du rang social, mais montrent en revanche que les rats dominants s'auto-administrent à une fréquence plus élevée que les subordonnés. Une autoradiographie réalisée successivement révèle que les animaux de rang supérieur présentent une augmentation des D2/D3 dans le striatum dorsal et dans la portion shell du NAcc, ainsi qu'une augmentation

de DAT dans cette dernière. Notons qu'il est toutefois difficile de déterminer dans cette étude si cette différence est directement liée au rang social ou à une motivation accrue de base chez les animaux accédant prioritairement à l'eau de boisson. Une autre étude a récemment testé des souris de différents rangs sociaux pour une CPP à la cocaïne (Yanovich et al., 2018). Dans cette étude, les rangs sociaux sont identifiés via un test de compétition pour accéder à une ressource alimentaire impliquant le passage dans un tube étroit ne permettant qu'à un animal d'y accéder à fois (Feder et al., 2010). Dans la phase initiale du test, les animaux dominants développent une CPP à la cocaïne alors que pour une même dose (15mg/kg), les individus subordonnés développent une aversion à cette drogue. Dans une phase successive, tous les animaux ont été soumis à un protocole de stress moyen chronique dont il a été montré qu'il induit de l'anhédonie chez les souris subordonnées mais pas chez les dominantes (Gross and Pinhasov, 2016). Suite à ce CMS, les souris de rang inférieur présentent une CPP à la cocaïne accrue qui corrèle avec une diminution induite par le stress de l'expression des mRNA des récepteurs D1 et D2 dans l'hippocampe (Yanovich et al., 2018). Dans cette étude, les individus subordonnés présentent également un niveau plus marqué de CRH dans l'hippocampe suite au stress moyen chronique. Il est donc possible que le fait d'être de rang inférieur constitue un stresser qui augmente la CPP à la cocaïne.

Problématique

Dans ce rappel bibliographique, nous avons vu que la socialité, définissant un mode de vie collectif basé sur une communication réciproque de nature coopérative, est diffusée au sein de nombreuses espèces auxquelles elle procure plusieurs avantages évolutifs (Alexander, 1974). L'organisation hiérarchique constitue un mode de régulation des rapports de dominance conférant à un ou plusieurs individu(s) un avantage en termes de contrôle sur des ressources limitées à l'intérieur du groupe (nourriture, partenaire sexuel, localisation privilégiée etc.). Un avantage de cette organisation, tient à la réduction des conflits ouverts entre ses membres, permettant ainsi une allocation optimale des ressources énergétiques au sein du groupe (Francis, 1984).

J'ai évoqué les différents substrats neuronaux impliqués dans la régulation des comportements sociaux en me focalisant sur la voie mésocorticolimbique. Cette voie constitue le support des apprentissages motivationnels liés à la valeur et à la saillance des stimulus environnants, qu'ils soient de nature sociale ou liés à la consommation de substances d'abus comme la cocaïne (Gunaydin et al., 2014 ; Bromberg-Martin et al., 2010 ; Di Chiara and Imperato, 1988). Une dysfonction de ce système est également impliquée dans des troubles psychopathologiques de type anxieux et dépressif (de Kloet et al., 2005).

Ce système de récompense dopaminergique est en interaction étroite avec l'activité de l'axe corticotrope, constituant un support physiologique clé de la réponse au stress. Les glucocorticoïdes, l'*hormone du stress*, en se fixant au GR notamment dans les structures cibles de la dopamine, modifient significativement l'activité de ces circuits. L'activité de ce récepteur dans les régions dopaminoceptives a en effet été impliquée de manière causale dans l'émergence de troubles du comportement liés à la sociabilité (aversion sociale) mais aussi dans les effets renforçants des psychostimulants (cocaïne et amphétamine) (Ambroggi et al., 2009 ; Barik et al., 2010 ; Barik et al., 2013 ; Parnaudeau et al., 2014). Ces travaux montrent l'importance du rôle de la réponse au stress dans le risque de survenue des psychopathologies.

Chez l'humain, des disparités de l'état de santé sont associées à des différences de statut socioéconomique. Ainsi, le SES, mesuré à partir du niveau de revenu, du niveau de formation et du niveau d'emploi, est prédictif de l'espérance de vie et de l'incidence de nombreux problèmes de santé, incluant des troubles cardiovasculaires, immunitaires et métaboliques chroniques, ainsi que des troubles psychiatriques (Adler and Stewart, 2010 ; Lorant et al., 2003). Au sein de nombreuses espèces de vertébrés, des associations entre le rang social et l'état de santé ont été rapportées (Sapolsky, 2005). Les mécanismes par lesquels le statut social est susceptible d'influer sur l'état de santé restent cependant peu compris. Le fait que les pathologies associées au statut social renvoient souvent à des troubles liés au stress et le fait que des différences de réponse au stress apparaissent liées au statut social, ont toutefois alimenté l'hypothèse d'un rôle de la réponse au stress dans ce processus.

Aussi, la réponse au stress pourrait déterminer le lien entre l'état de santé et le rang social à plusieurs niveaux. Elle pourrait participer à façonner la trajectoire comportementale individuelle et aboutir à l'acquisition d'un rang social spécifique. Ou inversement, au sein d'une organisation hiérarchique établie, des rangs sociaux distincts pourraient exposer les individus à des stressors (y compris sociaux) de nature et d'intensité différentes, aboutissant à l'émergence de vulnérabilités distinctes face aux troubles de santé.

Dans le cadre de ma thèse, mon travail a visé à identifier, dans un protocole d'établissement hiérarchique standardisé chez le modèle murin, les variations systématiques de l'activité dopaminergique et de la réponse au stress en fonction du rang social, afin d'en évaluer l'influence sur les comportements normaux et pathologiques. Dans ce contexte, différentes questions émergent auxquelles ce travail apporte certains éléments de réponse.

1) Est-il possible d'établir des rangs sociaux stables dans des colonies de souris isogéniques ?

Chez le rongeur, plusieurs études ont interrogé l'effet du rang social sur le comportement normal et pathologique (Varholick et al., 2018 ; voir chapitre 4 pour références complètes). Les résultats rapportés montrent une importante variabilité qui pourrait être due à de nombreux facteurs : lignées d'animaux utilisés, critères utilisés pour définir la mesure de la hiérarchie, conditions d'hébergement.

Afin de caractériser l'organisation hiérarchique de tétrades consanguines mâles C57Bl/6, nous avons croisé plusieurs critères d'évaluation hiérarchique et observé les corrélations entre différents tests de la dominance présentés au chapitre 1 et incluant, le test de préséance dans un tube, le marquage urinaire territorial et l'accès prioritaire à un espace gratifiant.

2) Les comportements ségrégent-ils avec le rang social ? Si des différences comportementales apparaissent, résultent-elles de l'acquisition d'un rang social spécifique ou la précèdent-elles ?

Chez des souris isogéniques, une variabilité interindividuelle est généralement observée dans l'ensemble des tests comportementaux visant à tester l'anxiété, les comportements sociaux ou encore les fonctions cognitives. Cette variabilité ne peut être expliquée par des facteurs génétiques et fait nécessairement intervenir des facteurs environnementaux. Ainsi différents groupes ont récemment mis en évidence ces processus d'individuation chez la souris (par exemple Torquet et al., 2018 ; Kunkel and Wang, 2018). Cependant ces études ne permettent pas d'établir les facteurs environnementaux à l'origine de cette divergence phénotypique. Les rangs sociaux peuvent constituer un de ces facteurs. Nous avons donc cherché à identifier les associations entre ces traits comportementaux et le rang social. Afin de comprendre le sens de ces associations, plusieurs comportements ont été mesurés *préalablement* ou *successivement* à l'établissement hiérarchique.

3) Des profils distincts d'activité du circuit mésocorticolimbique sont-ils associés à différents rangs sociaux ? Le rang social influe-t-il sur la vulnérabilité des individus aux troubles de type dépressif et à l'addiction ?

Dans le chapitre 2, nous avons vu l'importance des structures du circuit de la récompense dans la régulation des comportements sociaux, y compris dans le contexte des rapports hiérarchiques (Morgan et al., 2002 ; Yamaguchi et al., 2017). La dopamine constitue un neuromodulateur central dans le renforcement de ces comportements, et le dysfonctionnement de cette voie est associé à des troubles pathologiques présentant entre autres des anomalies des comportements sociaux (schizophrénie, autisme, dépression), mais aussi à la consommation de drogues d'abus.

Torquet et al., (2018) ont montré que des différences stables de sociabilité, de flexibilité cognitive et d'activité exploratoire sont associées à des modifications de l'activité basale des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. Dans nos travaux, nous avons caractérisé l'activité de cette voie en lien avec le rang social. Nous avons évoqué dans le chapitre 2 que différents profils de décharges des neurones dopaminergiques sont associés à des fonctions comportementales distinctes. De même, les différentes structures de la voie dopaminergique régulent des aspects distincts des comportements liés à la motivation. Afin d'explorer ces différents aspects de la régulation du système dopaminergique en lien avec les comportements de dominance, nous avons procédé à des mesures électrophysiologiques des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et à la quantification des taux de dopamine libérée dans leurs principales structures de projection chez des animaux de rangs sociaux identifiés.

4) Quel est le rôle de la réponse au stress dans l'établissement de la hiérarchie ?

Des études épidémiologiques ont montré que des épisodes de vie aversifs (*i.e.* stressants) favorisent la survenue de troubles psychopathologiques telles que la dépression ou la dépendance aux drogues (de Kloet et al., 2005 ; Sinha, 2008). Il a également été montré que le statut socioéconomique est prédictif du niveau de cortisol et de l'état de santé, y compris sur le plan psychiatrique (Cohen et al., 2006 ; Lorant et al., 2003). Chez de nombreuses espèces sociales, des variations de la réponse au stress sont également observées en fonction de l'organisation sociale et des rangs hiérarchiques spécifiques (Sapolsky, 2005). Ces observations suggèrent que la réponse au stress participe à la médiation du lien entre le rang social et l'état de santé.

Notre équipe a mis en évidence le rôle clé du GR dans les structures cibles des neurones dopaminergiques dans la régulation des comportements associés à des psychopathologies comme l'addiction et la dépression. En effet, l'inactivation du GR dans ces structures diminue les réponses comportementales aux psychostimulants (Ambroggi et al. 2009 ; Barik et al. 2010 ; Parnaudeau et al. 2014) et bloque l'aversion sociale induite par des

défaites sociales répétées (Barik et al. 2013). L'ensemble de ces phénotypes est accompagné d'une diminution de la décharge spontanée des neurones dopaminergiques de la VTA (Ambroggi et al. 2009 ; Barik et al. 2013).

Ces résultats mettent en évidence un rôle de la réponse au stress, et plus spécifiquement du récepteur des glucocorticoïdes dans la régulation des comportements sociaux. Mes travaux de thèse ont visé à préciser le rôle de ce récepteur dans l'émergence des phénotypes liés au statut social.

Résultats

Article 1

Dopaminergic activity and susceptibility to psychopathology-like behaviors vary depending on social ranking in mice.

Dorian Battivelli¹, Cécile Vernochet¹, Claire Nguyen², Soumee Bhattacharya¹, Abdallah Zayed¹, Aura Carole Meirsman¹, Sarah Messaoudene¹, Alexandre Fieggen¹, Jean-Pol Tassin¹, Fabio Marti², Philippe Faure², Sébastien Parnaudeau^{1*}, François Tronche^{1*}

¹ Gene Regulation and Adaptive Behaviors group, Neuroscience Paris Seine, UMR8246, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), INSERM, Institut de Biologie Paris Seine, Sorbonne Université (SU), 75005, Paris, France.

² Neurophysiology and Behavior group, Neuroscience Paris Seine, UMR8246, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), INSERM, Institut de Biologie Paris Seine, Sorbonne Université (SU), 75005, Paris, France.

* co-last authors.

Correspondance to François Tronche (francois.tronche@upmc.fr) and Sébastien Parnaudeau (sebastien.parnaudeau@upmc.fr)

Keywords: social ranking, behavior, dopamine pathway, psychopathologies, glucocorticoid receptor.

Summary

The rules leading to the emergence of a social organization and the role of social ranking on normal and pathological behaviors remain elusive. Here we show that tetrad-raised isogenic C57Bl/6 mice establish long-lasting hierarchies. Highest-ranked mice display more anxiety-like, social behaviors and better spatial working memory abilities than lowest-ranked ones. We questioned whether these differences emerge once social ranking is established or whether they reflect preexisting traits. Anxiety-like behavior is not different between future highest and lowest ranks to be. However, the increased sociability of highest ranked individuals was present before the formation of tetrads. We also observed physiological differences between ranks. The bursting activity of VTA dopamine neurons is markedly reduced in highest ranked mice. Affected behaviors are modulated by stress response. We assessed whether the social rank could affect individual vulnerability to models of pathologies modulated by stress and dopamine system. Highest ranked animals exhibit decreased locomotor sensitization to cocaine and are more resilient to repeated social defeat. The phenotypes of highest ranked individuals are reminiscent of those of mice deprived of GR in dopaminergic neurons, and this targeted mutation indeed increases the probability of individuals to rank high in tetrads. Altogether, these results support a role for social ranking in patterning inter-individual VTA dopaminergic activity, behavioral responses and susceptibility to stress-related psychopathologies.

1. Introduction

Social organization is readily observable across vertebrate species and can result in the establishment of a social hierarchy that may minimize energy costs due to direct competitions for resources among congeners (Tinbergen, 1939 ; Francis, 1984). At the group level this may improve adaptation to the environmental demands. At the individual level, it exposes different congeners to distinct experiences and participates to the generation of individuality, the consistency of an animal in his responses to environmental and social challenges such as how to find food, deal with predators, or compete with conspecifics, that distinguishes it from others (Bergmüller and Taborsky, 2010, Lathe, 2004).

Mice are social vertebrates, living in hierarchical structures of 4 to 12 adult members (Berry and Bronson, 1992 ; Beery and Kaufer, 2015) that share territorial defense and exhibit several behaviors (*i.e.* physical exploration, vocal communication, aggression, social recognition, imitation, empathy) that are the hallmarks of sociability. The social rank of individuals can be determined based on observations of antagonistic interactions, territorial marking and access to limited resources and by precedence behaviors (Zhou et al., 2018). The driving forces underlying the emergence of social organization remain largely unknown. Although genetic factors could participate, the fact that social hierarchy is observed within groups of genetically identical congeners suggests that environmental factors are in play.

A widespread diversity is observed in behavioral responses of genetically identical individuals. Isogenic mouse colonies housed within semi-naturalistic environments display differences in behavioral traits (Freund et al. 2013 ; Hager et al. 2014 ; Torquet et al. 2018). These findings suggest that environmental factors such as social status may play a role in this phenotypic divergence. This is supported by studies showing distinct behavioral patterns segregating according to the social status of individuals in small colony set-ups (Wang et al. 2011; Larrieu et al. 2017). Whether such individual differences preexist the formation of the social group is unclear, and the physiological mechanisms involved in hierarchical segregation remain elusive. The mesocorticolimbic system that encompasses the prefrontal cortex (PFC), the nucleus accumbens (NAcc) and their dopaminergic input from the ventral tegmental area (VTA) could participate to this process. Indeed, this brain system modulates a widespread behavioural spectrum, including motivation and decision-making including in social context (Gunaydin et al., 2014). We, and others showed, that VTA dopamine neurons activity conditions social avoidance following social defeats (Chaudhury et al., 2013, Barik et al., 2013). This effect involves the interaction between stress-evoked release of glucocorticoids and dopamine system and relies on the activation of glucocorticoid receptors (GR) present in dopaminergic neurons (Barik et al., 2013). Several structures receiving dopaminergic inputs have been associated with the emergence of social ranking. Increasing and decreasing the synaptic efficacy in medial PFC neurons causes individual upward or downward shifts within social rank, and lower mitochondrial activity within the nucleus accumbens (is associated to lower social ranking in both rats and mice (Hollis et al., 2015 ; Larrieu et al., 2017).

In this paper, we showed that groups of four genetically identical male mice rapidly form enduring social ranking determined by precedence test and the sharing of beneficial resources. Highest ranked individuals are more anxious, more social and display increased working memory. Whereas differences in anxiety between individuals appear after colonization, the higher sociability of top-ranked mice preexist. These behavioral differences correlate with physiological change. The highest ranked mice display indeed lower bursting activity of VTA dopamine neurons. The same animals are less responsive to preclinical models of stress behavioral disorders involving changes of dopamine system. They display lower locomotor sensitization to cocaine and are more resilient to repeated social defeat. The ablation of GR protein in dopaminergic neurons affecting the same pathological models, upwards the ranking status of mutant individuals.

2. Results

2.1 Social rank within tetrads is stable over long periods

We formed colonies of four matched-weight adult C57BL/6J male mice (tetrads), previously unknown to each other, and analyzed the individuals social rank, two to three weeks later. We first used a precedence test based on encounters within a plastic tube between each possible congener pairs among the tetrad that allows to identify lower ranked individuals as they come out of the tube walking backward (Fig. 1A, Wang et al. 2011). Briefly, three times a day, the six possible pairwise combinations of individuals from a tetrad were tested three times, and the one with the highest number of forward exits considered higher ranked. We tested each tetrad daily, for at least six days, until the highest and lowest ranks (rank 1 and rank 4, respectively) were stable over 3 consecutive days. Among 60 tetrads presented in Fig. 1B, the stability criterion was reached faster for the extreme ranks (1 and 4). Half of ranks 1 and 4 were already stable on days 3 and 5, respectively. All of them were stables after 12 days whereas a quarter of ranks 2 and 3 were not. As observed by Wang et al. (2011), the rank of individuals conditioned the duration of contests. Confrontations between rank 1 and 2 individuals lasting for around 18 s whereas confrontations involving rank 4 individual lasted less than 9 s (Fig. 1C).

Once established, social ranking was stable over long period. Fig. 1D pictures social destinies of individuals from twelve tetrads repeatedly assessed through 5 sessions, during 17 weeks (Fig. 1D). This is particularly true for rank 4 individuals (Fig. 1D, red lines) since, 17 weeks later, 11 out of 12 mice remained at the lowest rank. Among initially highest ranked individuals, 10 and 7, out of 12 kept the same ranking, 14 and 17 weeks later, respectively (Fig. 1D, green lines). One progressively decreased ranking, to end in rank 4, one ended in rank 3 and 3 in rank 2. Animals with initial intermediate ranks displayed the highest exchanged rankings but 19 out of 24 have still an intermediate rank (Fig. 1D, blue, orange and black lines). During this period of time, mice were regularly weighted, we found no correlation between social rank and weight evolution (Fig. S1).

To validate the tube test as a ranking test we quantified other expressions of social dominance, such as territorial urine marking and warm-plate occupancy in a cold environment. Urine marking patterns were collected on absorbent paper from a box occupied by rank 1 and 4 individuals, separated by a transparent wall, during 2 during, and visualized under U.V. light (Fig. 1E). 17 out of 23 top-ranked individuals in the tube-test showed also dominant urine marking patterns, in either the number of marks or their cumulated area, when compared with lower ranked congeners. Similarly, higher ranked individuals in the tube-test deployed significantly longer occupancy of a small warm spot within a cold cage during the 20 min of the test (Fig. 1E) compared to their three others cage-mates.

2.2 Social rank correlates with behavioral differences.

We compared behaviors between identified rank 1 and 4 individuals. Locomotor activity of both ranks was similar when measured in an open-field (Fig. S1). This was confirmed when activity was measured in circular corridors (see below). Despair, a depression-like behavior was measured by quantifying immobility and escape behaviors in the forced-swim test for two consecutive days. As expected, we observed a general increase in immobility between the first and the second days, particularly marked for the first minutes of the test (Fig. 2A upper panels). Individuals from both ranks displayed similar immobility and escape behaviors.

We then quantified anxiety-like behavior in two approach-avoidance conflict tests based on the mouse innate avoidance of open and lit spaces. Among genetically identical C57BL/6 mice, rank 1 individuals present more anxiety-like behaviors than rank 4 ones. They spent significantly less time in the open section of an elevated O-maze (Fig. 2B, left) and in the lit compartment of a dark-light box (Fig. 2B, right). Rank 1 individuals displayed also increased sociability when compared to rank 4 ones. As expected, when testing 115 C57BL/6 mice for their level of interaction with an unfamiliar C57BL/6 mice placed within a transparent plastic box vs an empty box, they display a marked preference for a social stimulus (Fig. 2C, social preference, black bars). However, stratification of these individuals taking into account their social rank in home-cage shows that only the highest ranked individuals, and not the lowest ones displayed social preference (Fig. 2C, social preference, right panel, green and red bars, respectively). Social rank does not however affect social memory or social novelty. Mice have a naturel preference for interacting with an unfamiliar conspecific vs a familiar one. We observed indeed (Fig. 2C, social memory, black bars) such a preference for the 115 C57BL/6 individuals but is was similar for both rank 1 and 4 males (Fig. 2C, social memory, green and red bars, respectively).

We then addressed whether social ranking could also affect cognitive abilities. We studied spatial working memory in a non-match-to-sample T-maze task (Fig. 2D, upper panel). In this task, mice are placed within a T-Maze and can access a reward placed into the unique open arm (forced phase). They are required to retain a memory trace of a recently sampled maze location during a delay period (delay phase) and then prompted to select the opposite location in order to receive a reward (choice phase). Each mouse was tested 10 times a day, and the learning criterion was defined as a minimum of 7 correct choices for 3 consecutive days. If both groups

of C57BL/6 mice learned the task, rank 1 individuals did it significantly faster and thus presented a trend in reaching faster the learning criterion (Fig. 2D, lower left panel).

2.3 Differences in sociability but not anxiety-like behaviors pre-exist to social rank establishment

The behavioral differences between ranks could emerge during the establishment of a social organization within members of a tetrad, initially similar. Alternatively, these differences could pre-exist before their gathering, and shape individual social ranking trajectories. To address this question, we compared behavior of individuals before grouping them in tetrads, and after the formation of the social colony. Rank 1 and 4 did not presented differences in despair behavior, as thus expected we did not observed either differences between future ranks 1 and 4 (Fig. 3A). Anxiety-like behaviors were markedly enhanced for highest ranked individuals compared to lowest ones. This behavioral difference seems to emerge from social organization since when investigated in rank 1 to be and rank 4 to be individuals no differences were observed nor in elevated O-maze, neither in dark-light tests. These two groups and the future ranks 2 and 3 were similar with the time spent in open arms and in the lit compartment, and presented similar individual dispersions (Fig.3 B). The origins of differences in sociability seem to be drastically different. As shown in Fig. 3C, there is already before social life in tetrads a marked appetite for future rank 1 individuals (green bars, left panel) for social interactions, similar to that observed once the tetrad is formed. As we observed in this later case, future rank 4 individuals do display a significant preference for social cues. Interestingly, intermediate ranks have an intermediate phenotype with a significant but lower preference.

2.4 Rank 1 and 4 individuals present differences in dopaminergic mesocorticolimbic activity

We previously reported that social aversion, induced by repeated social defeat, was engaging changes in mesocorticolimbic dopaminergic system activity modulated by stress elicited glucocorticoid hormones release. We therefore investigated whether differences could exist in the activity of dopamine cells from the VTA between rank 1 and rank 4 individuals. We performed extracellular single-unit recordings in anesthetized mice and observed significant differences between these two ranks from different social rank (Fig. 4A, left panel). The analysis of 186 and 157 neurons from 10 ranks 1 and 10 ranks 4 mice, respectively revealed that whereas the frequency of the firing was similar in both ranks (Fig. 4A, left graph), the percentage of spikes within bursts (SWB) was significantly lower in rank 1 (Fig. 4A, right graph). The PFC, the NAcc and the caudate putamen (CPu) are major projection sites of VTA dopamine neurons. To assess dopamine release, we measured in these structures the amounts of dopamine (DA) and 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), a metabolite produced following dopamine recapture, and calculated the DOPAC/DA ratio that give an index of the release (Fig. 3B). In the NAcc, we noted a trend towards a decreased DA release in rank 1 individuals when compared to rank 4 ones, although the difference did not reached significance (Fig. 4B). In striking contrasts, in the PFC, rank 1 individuals displayed a marked increase of DA release. Overall, we showed a DA release characterized by a stronger cortical-subcortical hierarchy in rank 1 mice compared to rank 4 ones. No

difference was observed in the CPu, mostly innervated from dopamine cells located in the Substantia Nigra pars compacta.

2.5 Social rank conditions sensitivity to some preclinical models of psychopathologies

Differences in dopamine circuits activity have been associated with propensity to develop several psychopathologies including addiction and depression. In mouse models, the mesocorticolimbic system modulates behavioral responses to psychostimulants as well as the appearance of social aversion following repeated defeats. We thus investigated whether highest and lowest ranked individuals within tetrads would respond distinctly to these preclinical models. We studied locomotor sensitization to cocaine in both ranks. This gradual and enduring facilitation of locomotor activity promoted by repeated cocaine exposure is believed to reflect the reinforcing effects of abused drugs (Robinson and Berridge, 2000). Rank 1 and rank 4 mice were habituated to the display for three days, receiving a saline injection on the last two days. For the five following days animals received daily injections of cocaine (10 mg.kg^{-1}), this incremented from day to day their locomotion during the following hour (Fig. 5A, left graphs, compare the time course after saline injection and days 1, 2 and 5). After 6 days of withdrawal, we performed a last injection (challenged day). Whereas repeated cocaine treatment induced a marked locomotor sensitization in both social ranks, however, lowest ranked individuals had a significantly higher locomotor sensitization and this difference was maintained on the challenged day (Fig. 5A, right graph).

Repeated social defeats induce enduring increase of VTA dopamine neurons activity and social aversion, considered a model of depression, this behavioral change is reversible by antidepressant treatments (Berton et al., 2006). When performed with C57/BL6 mice this protocol leads to high inter-individual differences in the appearance of social aversion, with usually 60% of susceptible individuals whereas the other are resilient, a difference in part explained by differences in VTA dopamine neurons. Highest and lowest ranked mice from eight tetrads were subjected for 10 days to social defeats (Fig. 5B, upper right graph). We analyzed their interaction with an empty plastic box vs a box containing an unfamiliar CD1 congener, before and after social defeat. After social defeats, 7 mice, out of the 16 C57B/L6, developed a social aversion. Among them only one was a rank 1. In other words, out of 8 ranks 1 individuals, 7 were resilient whereas only 2 out of 8 ranks 4 individuals were (Fig. 5B, lower graphs). Both ranks exposed to repeated social defeat were studied for despair behavior. Forced swim led, in both ranks, to progressive increase of immobility during the 6 min of the test on the first day, and to further increase on the second day. This increase was more pronounced in rank 4 individuals. A difference confirmed by measuring escaping behavior time-length, stronger for rank 4 mice.

2.6 GR gene inactivation in dopaminoceptive neurons facilitates higher social ranking

Some of the phenotypes observed for rank 1 individuals are reminiscent of that of GR^{D1Cre} mice, that are deprived of glucocorticoid receptor gene within dopaminoceptive neurons. These mice, compared to control littermates, have a reduced VTA dopamine neurons activity, weaker behavioral responses to cocaine, including

locomotor sensitization, and are more resilient following repeated social defeats. We wonder whether such a change in dopaminergic activity would differently shape the social destiny of mutant mice within a tetrad colony. To address this question, we grouped one GR^{D1Cre} mice with three unfamiliar control individuals (Fig5. C, left graph) and assessed their social rank in tube-test 3 weeks later. GR^{D1Cre} ended on the highest rank within 5 tetrads out of 7, in one it was ranked second and in one fourth (Fig5. C, middle graph). To investigate whether HPA-axes might differ depending on social ranks, we weighted the adrenal glands and the thymus of rank 1 and rank 4 mice and did not observed differences (Fig S2).

3. Discussion

Within a few days, genetically identical mice living in small groups of four individuals establish a social organization that can be observed during differential precedence in displacements, measured in tube-test, and differential access to resources, such as a warm spot in a cold environment, as was previously reported by several groups (Wang et al., 2011, Larrieu et al., 2017). The social ranking is stable over month periods, with limited exchanges between ranks within a tetrad. This is more pronounced for the lowest ranked individual, and to a lesser extent, for the highest ones. The two intermediate individuals have a higher rate of ranking changes and take a longer time to stabilize during the first tube-test session. Behavioral analyses usually present an important inter-individual variability. Social ranking might be in part responsible for these variations. We showed, in agreement with others, that highest ranked mice exhibit indeed higher anxiety-like behaviors, and increased social interactions. The increased anxiety level has been reported by Larrieu et al. (2017), using the same ranking approach than we did. A recent report, did not however observed this correlation. This discrepancy may rely on the limited number of animal tested, or on the approach chose to identify ranking, with sparser tube tests, performed once a week for three weeks (Varholick et al., 2018). Few other studies using other criteria to identify dominant individuals, such as aggressiveness, have been carried out leading-to conflicting results. As such, Hilakivi et al. (1989) reported no differences whereas Ferrari et al. (1998) saw a reduced anxiety for dominant individuals. Similarly, the high dispersion of individual interaction time with a congener during sociability tests in isogenic mice can also be in part explained by their social rank. Highest ranked ones are indeed more sociable, in agreement with Kunkel et al. (2018). In both human and rodent, low anxiety is usually paired with increased sociability (Allsop et al., 2014, Beery and Kaufer, 2015). In addition, oxytocin enhances for instance social function and has well-known anxiolytic properties (Insel et al., 2010). Several situations revealed an inverse correlation between these two behaviors and some circuits, as the basal-lateral amygdala / ventral hippocampus one facilitates anxiety but impairs social interaction (Tye et al., 2011).

A central but poorly explored question is whether the emergence of social ranks coincides with the appearance of specific individual behavioral traits, or whether preexisting individual differences canalize the social status trajectory of an individual. Our study indicates that both situations occur. The anxiety of highest ranked animals clearly emerged following social life since no differences preexisted between future rank 1 and rank

4 individuals. A similar observation was made in outbred Swiss mice, housed in dyads and ranked upon their aggressiveness (Hilakivi-Clarke and Lister, 1992) whereas, in rats, a study showed that a high level of anxiety is a predisposing factor for social submission (Hollis et al., 2015). While the increased anxiety seems to be the consequence of social ranking, the difference in sociability clearly preexists to the formation of the ranks within the colonies. The origin of this individual difference in behavior most likely lay on the previous social life of the individuals that originate from a professional breeder. It could have emerged in the first colony in which these animals were grouped. It could also occur from differences that appeared early, before weaning, since a study suggested that maternal care could shape adult social behavior (Starr-Philipps and Berry, 2013). Several works point at the mesocorticolimbic system as a potential substrate for social ranking. In the NAcc, low mitochondrial activity has been causally linked with lower rank in dyadic contests (Hollis et al., 2015). Also, increased activity and higher strength of excitatory inputs to the PFC layer V has been linked with higher social ranking (Wang et al., 2011). Our study shows that VTA dopamine neurons exhibit differential activity depending on the rank. Indeed, we observed a marked reduction of the bursting activity in rank 1 individuals whereas the frequency remained similar between both ranks. Several studies suggest a role for dopamine in social ranking from insects to mammal with different correlations made (Yamagushi et al., 2015). In ants, brain dopamine concentration is higher in socially dominant individuals (Penick et al., 2014 ; Okada et al., 2015). In birds and lizards, increased levels in striatal structure have been observed in higher ranked individuals (McIntyre and Chew, 1983 ; Korzan et al., 2006). In rat, reduced levels of dopamine have been observed in the NAcc of dominant individuals (Jupp et al., 2016) which is in line with our results. However, optogenetic stimulation of VTA has been recently shown to favor dominant behavior for competitive access to rewards (Lozano-Montes et al., 2019).

Genetic evidences also sustain a link between dopaminergic neurotransmission and social status. Dopamine transporter gene is essential for sensing dopamine release and dopaminergic neurotransmission. Its inactivation in mice disorganizes social colonies (Rodríguez et al., 2004), and genetic variants of the DAT gene are associated with social dominance in macaques (Miller-Butterworth et al., 2008). Imaging studies in human and non-human primates showed an enhanced availability of the striatal D2 receptor for individuals with dominant status or social status. This could result from either higher level of D2 receptors or lower dopamine release (Nader et al., 2012 ; Cervenka et al., 2010 ; Martinez et al., 2010). Neuropharmacological approaches also suggest a role for dopamine signaling in social ranking but the differences in strategies deployed (e.g. systemic vs local striatal injections in the NAcc) prevent from clear interpretation. Systemic administration of D2 receptor antagonist reduced social dominance in both mice and monkeys (Yamaguchi et al., 2017) whereas local injection into the NAcc of an agonist did not have an effect in rats (Van der Kooij et al., 2018). Similar experiments with a D1 receptor antagonist facilitated or did not modified social dominance in mice and monkeys (Yamaguchi et al., 2016) whereas local injection into the NAcc of an agonist increased dominance in rats (Van der Kooij et al., 2018). Interestingly, changes in VTA dopamine cells activity is observed during the emergence of behavioral categories occurring within groups of dozens of mice living in complex semi-

naturalistic environments. Of note, the category of mice with reduced bursting presents better cognitive performances in alternate tasks similar to the highest ranked individuals we studied (Torquet et al., 2018). VTA dopamine neurons project toward the NAcc and to a much lesser extent to the PFC. We quantified the DOPAC/DA ratio as an index of dopamine release in these two regions. The decreased firing in rank 1 mice was associated with a trend of decreased dopamine release in the NAcc, but also more surprisingly with an increased release in the PFC which is in line with their increased working memory ability. In the rat, retrograde markings studies have shown that only 3% of the DA neurons originating from the VTA and the SN send axonal arborisation to prefrontal, rhinal and cingular cortices (Björklund and Lindvall, 1984). For this reason, electrophysiological measurement of VTA DA neurons is more likely an indicator of DA activity in the NAcc. Dysregulation of the mesocorticolimbic system is a key feature of several stress-related behavioral psychopathologies, including addiction and depression that develop with a high interindividual variation that is not fully understood (Robinson and Nestler, 2011; Russo et al., 2012). The differences of cortical/subcortical dopaminergic balance between the higher and lower ranked individual we reported may provide a physiological ground underlying differential vulnerability to psychopathology-like phenotypes. Indeed, the reduction in locomotor sensitization to cocaine in highest ranked individuals is coherent with the reduction of VTA bursting activity in these individuals since blocking this activity prevents the sensitization (Runegaard et al., 2018). Repeated social defeat in mice has been intensively used as a preclinical model of depression. Some animals are resilient, other susceptible. This chronic stress induces enduring anxiety and social avoidance that depends on enduring increase of VTA dopamine activity only happening in susceptible individuals (Cao et al., 2010). An optogenetic stimulation of VTA neurons projecting to the NAc induces a susceptible phenotype whereas optogenetic inhibition induces resilience (Chaudhury et al., 2013). We demonstrated that lowest ranked mice, with higher VTA dopamine tone are more likely to develop social aversion following ten days of repeated defeats. Two other studies made observations that differ from ours on the consequences of repeated social defeat depending on social rank. Lehmann et al. (2013) did not observed a correlation whereas Larrieu et al. (2017) observed the opposite (*i.e.* resilience for lower ranked individuals). Differences may reside in the intensity of the defeats to which individual were exposed, the lower number of rank 1 and 4 tested (8 here vs 4) and the fact that pooled data from ranks 1 and 2 were compared to that of ranks 3 and 4. Furthermore, our experiment was performed on tetrads established for 5 months that have been tested regularly to ensure their stability over time. This repeated solicitation of animals in the context of chronic social competitions may have reinforced the phenotypes of each rank.

The phenotype of rank 1 mice has striking similarities to that of mice depleted for GR gene in dopaminergic neurons. These mice exhibit indeed a reduced VTA dopamine cells bursting activity (Ambroggi et al., 2009), a decreased sensitization to cocaine (Barik et al., 2010) and a shift toward resiliency following repeated social defeat (Barik et al., 2013). Stress has major effects on social behavior and the stress-elicited glucocorticoid release during the first contest between two adult rats facilitates the establishment of a social rank memory in the submissive one (Beery and Kaufer, 2015 ; Timmer and Sandi, 2010). We demonstrated that inactivation

of GR gene in dopaminoceptive neurons upwards social fate of individuals when grouped in tetrads with three control mice. We observed a similar phenomenon when ranking was studied within dyads of mutant and control mice (Papilloud et al., 2019, submitted). This suggests that GC release might play a principle organizational role in shaping the behavioral trajectories leading to the establishment of social ranking.

4. Material and method

4.1 Animals

C57BL/6JRj, 129/SvEv, and CD1 male mice were purchased from Janvier (Le Genest-Saint-Isle, France) and housed under standard conditions, at 22°C, 55% to 65% humidity, with a 12-hour light/dark cycle (7 am/7 pm) and free access to water and a rodent diet. *Nr3c1* (*GR*) gene inactivation was selectively targeted in dopaminoceptive neurons (*Nr3c1*^{loxP/loxP};Tg)D1aCre -Lemberger et al.,2007, here after designed GR^{D1aCre}) as described in Ambroggi et al.(2009). Experimental animals were obtained by mating *Nr3c1*^{loxP/loxP} females with *Nr3c1*^{loxP/loxP};Tg:D1aCre males. Half of the progeny were mutant animals the other half were control littermates. Experiments were performed in accordance with French (Ministère de l'Agriculture et de la Forêt, 87-848) and the European Directive 2010/63/UE and the recommendation 2007/526/EC for care of laboratory animals.

4.2 Constitution of tetrads

Six weeks-old male mice were weighted upon arrival and were then grouped by four (tetrads) gathering mice of similar weights. When behavioural testing was performed before the constitution of the tetrads, mice were singly housed for one week. Mice were regularly weighted. For tetrads including GR^{D1aCre} mutant mice, animals were genotyped at 4 weeks of age. Tetrads were formed with animals unfamiliar to each other issued from different litters, grouping one mutant with four control mice (GR^{loxP/loxP}) of the same age.

4.3 Social rank identification

Tube-test. Mice gathered by groups of four individuals for two to four weeks were first trained to move forward a transparent Plexiglas tube (diameter, 2,5cm; length, 30cm) for 2 consecutive days, performing 8 trials the first day and 4 the second one. Each individual alternatively entered the tube from right and left extremities and was let for a maximum of 30 s to exit the tube at the opposite end. After 30 s if still present within the tube, the mouse was gently pushed out. The diameter of the tube allowed passing one individual but and did not permit it to reverse direction. During the following days, social ranks were assessed daily through the six possible pairwise confrontations in the tube, performing for each a trial composed of 3 confrontations. Two mice were simultaneously introduced within the tube from the 2 opposite ends taking care that they met in the middle of the tube. The first mouse to exit the tube was designed as the loser of the contest. The individual that won at least 2 confrontations was ranked higher. Mice were classified from rank 1 (3 wins) to

rank 4 (no win), the lowest. Contests exceeding 2,5 min were stopped and immediately repeated. After each trial, the tube was cleaned with 20% ethanol and dried. Among 84 tetrads analyzed, we always observed a non-ambiguous ranking. The order of confrontations was randomized day after day using a round-robin design. Social ranks were initially assessed during a minimum period of 6 days and considered stable if both ranks 1 and 4 were stable for the last three days. Tetrads that did not reach this criterion were analyzed further, until reaching a Three days stability for ranks 1 and 4. Among 60 tetrads, all reached stability within 12 days. Social rank was repeatedly analyzed every three to four weeks for a minimum of three consecutive days.

Territory urine marking assay. Rank 1 and 4 individuals from a tetrad placed in an empty PVC box (42 x 42 x 15), separated by a central transparent perforated Plexiglas divider and let free to explore and mark their own territory for 2 hrs. One piece of absorbent paper (Whatmann), partially covered by fresh sawdust was set in the bottom of each compartment to collect urine deposited by mice during the session. Absorbent paper was then pictured under UV light (312 nm). Both the number of urine marks and the total area of urine marks were quantified.

Warm-plate assay. Tetrads were placed in a transparent plastic cage (35 x 20, 18) without litter, placed on ice (bottom cage temperature 4 °C). 20 min later, a warm plate (11 x 9 cm, 28-30 °C) was introduced on the floor of the cage, at a corner. Mice activity was recorded for 20 min, and warm plate occupancy, by each individual, scored by a blind experimenter.

4.4 Spontaneous locomotor activity in open field

Mice were placed in a corner of a squared PVC white box (42x42 cm, 15 cm depth), and let free to explore for 10 min, under 50 lux. A video camera system placed above enabled the automatic quantification of locomotor activity (Noldus Ethovision 11.0 XT).

4.5 Anxiety-like behavior

Dark-Light box. The dark-light box apparatus consisted of a plastic rectangular box (45x20 cm, 25 cm high) divided into a white compartment (30 cm, open) and a black compartment (15 cm, covered with a removable lid), that communicate through a central door (5 x 5 cm). Animals were initially placed into the black compartment, and exploration recorded for 10 min, under 30 lux. The time spent in each compartment was blindly scored by two experimenters.

Elevated zero-maze. The maze consisted of a circular path (width 5,5 cm, outer diameter 56 cm) elevated 30 cm above the floor and made of black PVC. It was divided in four sections of equal lengths, two opposite bordered with bilateral black plastic walls (15,5 cm high) and two open ones. Mice were positioned at one extremity of a closed section, the head directed inward, under 50 lux in the open sections and 10 lux in the

closed one. Their exploration was recorded for 10 min and the time spent into closed and open sections was blindly scored by two experimenters. A mouse was considered to be in a section when the 4 paws were introduced.

4.6 Despair Forced swim test

Glass cylinders (40 cm tall, 12 cm diameter) were filled with tepid water (23°C) until reaching a depth of 10 cm. Mice, placed on a large spoon, were gently introduced into cylinders and videotaped for 6 min. Cumulative length of time of immobility, balance and escape movements were blindly scored. Escape behaviour was defined as movements involving the 4 paws of the animal beating against the wall of the cylinder mimicking a climbing-like behaviour. Balance movements refer to brief movements involving mainly only the 2 posterior paws of the animal and aiming to displace in water without trying to climb up the cylinder's wall. Mice were considered immobile when floating passively, doing neither escape nor balance movements. The experiment was repeated 24 h later when planned in the experimental design.

4.7 Sociability, three-chambers test

Sociability was measured under 50 lux in a rectangular box containing three chambers (30×20, 15 cm high for each compartment) with removable doors (5×5 cm) at the center of each partition. In the opposite sides of the 2 lateral compartments, 2 clear perforated plastic boxes (10×7 cm, 7 cm high) were placed. One contained an unfamiliar adult male mouse (C57BL/6J), the other let empty. During habituation phase (5 min), the challenged individual was placed in closed central compartment. Doors were then opened and the mouse free to explore the display for 5 min. The sessions were registered, and the close interaction time with the empty box and with the box containing an unknown congener were blindly scored. The interaction time was defined as the periods during which the animal was oriented with the head towards the box, and in direct contact with it. To measure the preference for social novelty, and social memory, the mouse was let, closed, in the chamber containing the social cue for 5 min. It was then placed again in the central chamber, free to investigate the three compartments. The time length spent in close interaction with boxes containing, either a familiar mouse, previously encountered, or an unfamiliar one was scored, during 5 min session.

4.8 Non-matching to sample T-maze task

The test was performed as previously described (Sigurdsson et al., 2010). Briefly, mice underwent for 3 days a moderate food reduction (2 g/mouse/day), taking care not to go below 85% of their initial weight. Animals were then trained on a spatial working memory task (non-match-to-sample task) in a T-maze (61 cm large x 51 cm width x 15 cm high, with a path 11 cm large). Mice were habituated to the maze for two days during which they had 15 minutes to collect food pellets (20mg dustless sugar pellets, Bioserv). The next three days, mice had to complete 4 forced runs each day, during which one of the two arms were alternatively closed in order to habituate to the guillotine doors (Fig. 2D). Mice were then daily tested on 10 trials per day. Each trial

consisting of two runs, a forced run and a choice run. At the beginning of the trial both arms are baited. In the forced run the right or left arm is randomly chosen to be opened, while the other arm is closed. At the beginning of the forced run, the mouse was placed at end of the longest T-maze arm. After running down this arm, it could enter into the open goal arm and have access to a food reward. Once the mouse reached back the starting arm, it was blocked by a door at its end for a delay of 6 s. Then started the choice run. During it, the mouse ran down the center arm, where it had to choose between the two open goal arms. To obtain a reward, animals were required to enter the non-visited arm during the sample phase. This was scored as a correct choice. Animals were exposed to daily sessions of 10 trials, until they reached a criterion performance, defined as having a minimum of seven correct choices a day, for three consecutive days. The inter-trial time was 45 s.

4.9 Social defeat and interaction paradigms

Social defeat was performed as previously described (Barik et al. 2013). Six months old CD1 breeder male mice were screened for their aggressiveness. 6 months old individuals were subjected to 10 consecutive days of social defeat with new encounters. Each defeat consisted of 5 min physical interactions with a resident CD1 mouse, followed by a 24 h exposure to the CD1 in its home cage but separated by a perforated transparent plastic wall which allowed visual, auditory, and olfactory communication whilst preventing physical contact. Social interaction was first performed the day before the first social defeat (pre-defeat) and performed again 24 h after the last social defeat (post-defeat). Challenged mice were placed for 150 s in a plastic white open-field (42x42 cm, 30 cm high, 20 lux) containing an empty transparent and perforated plastic box. Mice were rapidly removed and an unfamiliar CD1 mouse was placed in the box, and the challenged mouse re-exposed to the open-field for 150 s Sessions were recorded and the times spent direct interaction with the box were manually quantified by an experimenter blind to conditions.

4.10 Locomotor sensitization to cocaine

Locomotor sensitization to cocaine was conducted on 3 months old mice of ranks 1 and 4. Mice were placed in a circular corridor (4.5-cm width, 17 cm-external diameter, 30-50 lux) crossed by four infrared captors (1.5 cm above the base), equally spaced (Imetronic, Pessac, France). The locomotor activity was automatically quantified by counting the quarters of turn travelled by the mouse that corresponded to the interruption of two successive beams (Cyclotron pour Imetronic, Bordeaux, France). Animals were habituated to the apparatus for 3 hours during 3 consecutive days and received a saline injection on days 2 and 3 (NaCl 0.9% saline solution, 10 ml/kg, *i.p.*). On the five following days, mice were placed in the apparatus for 90 min, then injected with cocaine hydrochloride (Sigma-Aldrich, 10mg/kg *i.p.*) and let inside 180 min after injection. Following 7 days of withdrawal, mice received a challenge injection of cocaine (10mg/kg *i.p.*). At the end of each session, mice were placed back in their tetrads. Social ranks were tested at the end of the experiment, and only mice of rank 1 and 4 that did not change were considered for the analysis. The behavioural sensitization experiment has been carried out from 9 am to 13 pm.

4.11 In vivo electrophysiological recordings

3 to 5 months old male mice of ranks 1 and 4 were anesthetized with chloral hydrate (8%), 400 mg/kg *i.p.* supplemented as required to maintain optimal anesthesia throughout the experiment, and positioned in a stereotaxic frame. A hole was drilled in the skull above midbrain dopaminergic nuclei (coordinates: 3.0 ± 1.5 mm posterior to bregma, 1 ± 1 mm [VTA] lateral to the midline, Paxinos and Franklin 2012). Recording electrodes were pulled from borosilicate glass capillaries (with outer and inner diameters of 1.50 and 1.17 mm, respectively) with a Narishige electrode puller. The tips were broken under microscope control and filled with 0.5% sodium acetate. Electrodes had tip diameters of 1-2 μm and impedances of 20–50 M Ω . A reference electrode was placed in the subcutaneous tissue. The recording electrodes were lowered vertically through the hole with a micro drive. Electrical signals were amplified by a high-impedance amplifier and monitored with an oscilloscope and an audio monitor. The unit activity was digitized at 25 kHz and stored in Spike2 program. The electrophysiological characteristics of dopamine neurons were analyzed in the active cells encountered when systematically passing the microelectrode in a stereotaxically defined block of brain tissue including the VTA (1). Its margins ranged from -2,9 to -3,5 mm posterior to bregma (AP), 0,3 to 0,6 mm (ML) and -3.9 to -5 mm ventral (DV) (Grace and Bunney 1984). Sampling was initiated on the right side and then on the left side. Extracellular identification of dopamine neurons was based on their location as well as on the set of unique electrophysiological properties that distinguish dopamine from non-dopamine neurons *in vivo*: (i) a typical triphasic action potential with a marked negative deflection; (ii) a long duration (>2.0 ms); (iii) an action potential width from start to negative trough > 1.1 ms; (iv) a slow firing rate (<10 Hz and >1 Hz). Electrophysiological recordings were analyzed using the R software (<https://www.r-project.org>). Dopamine cell firing was analyzed with respect to the average firing rate and the percentage of spikes within bursts (%SWB, number of spikes within burst divided by total number of spikes). Bursts were identified as discrete events consisting of a sequence of spikes such that: their onset is defined by two consecutive spikes within an interval <80 ms whenever and they terminate with an inter-spike interval >160 ms. Firing rate and %SWB were measured on successive windows of 60 s, with a 45 s overlapping period. Responses to nicotine are presented as the Mean of percentage of firing frequency variation from the baseline +/- SEM. For statistical analysis, Maximum of firing variation induced by nicotine occurring 180 s after the injection are compared to spontaneous variation from the baseline occurring 180 s just before the injection by non-parametric Mann-Whitney test.

4.12 Quantification of dopamine and DOPAC

Animals were decapitated and brains were rapidly dissected and frozen at -12°C on the stage of a Leitz-Wetzlar microtome. Coronal sections (300 μm thick) were cut and placed onto the refrigerated stage. Three dopaminergic terminal fields were assayed: the mPFC, the CPu and the NAcc. For each structure, two or four tissue punches (1 mm diameter) from two consecutive sections were taken bilaterally and each side analyzed separately for the CPu, the NAcc and mPFC, respectively. Tissue punches were immersed into a 50 μl of 0.1

N HClO₄ containing Na₂S₂O₅ (0,5%), disrupted by sonication and centrifuged at 15000 g for 20 min. Aliquots (10µl) of supernatant were diluted with high pressure liquid chromatography mobile phase and injected into a reverse-phase system consisting of a C18 column (HR-80 Catecholamine 80 x 4.6 mm, Thermo Scientific, USA) and a 0.1 M NaH₂PO₄ mobile phase containing 1-octanesulfonic acid (2.75 mM), triethylamine (0.25 mM), EDTA (0.1 mM), methanol (6 %) and adjusted to pH 2.9 with phosphoric acid. Flow rate was set at 0.6 mL/min by an ESA-580 pump. Electrochemical detection was performed with an ESA coulometric detector (Coulochem II 5100A, with a 5014B analytical cell; Eurosep, Cergy, France). The conditioning electrode was set at -0.175 mV and the detecting electrode at +0.175 mV, allowing a good signal-to-noise ratio. External standards were regularly injected to determine the elution times (9.8 and 27.2 min.) and the sensitivity (0.3 and 0.4 pg), for DOPAC and DA respectively.

Data and materials availability. All data needed to evaluate the conclusions in the paper are present in the paper and/or Supplementary Materials. Additional data related to this paper may be requested from the authors

Author contributions

Conceived and designed the experiments: FT, SP, PF and DB. Performed the experiments: DB, CV, CN, SB, AZ, ACM, SM, AF, JPT and FM. Wrote the manuscript: DB, SP and FT. Obtained funding and supervised the study: FT, PF and SP.

Funding sources

This project has been supported by grants from the LabEx BioPsy, the French Agence Nationale de la Recherche (ANR3053NEUR31438301 and ANR-14-CE35-0029-01), by the Foundation for Medical Research (FRM Equipe grant), and by the INCA.

Conflict of interest

We declare no conflict of interest.

Acknowledgements

We would like to thank F. Machulka and the IBPS mouse facility for their technical assistance.

5. Figures

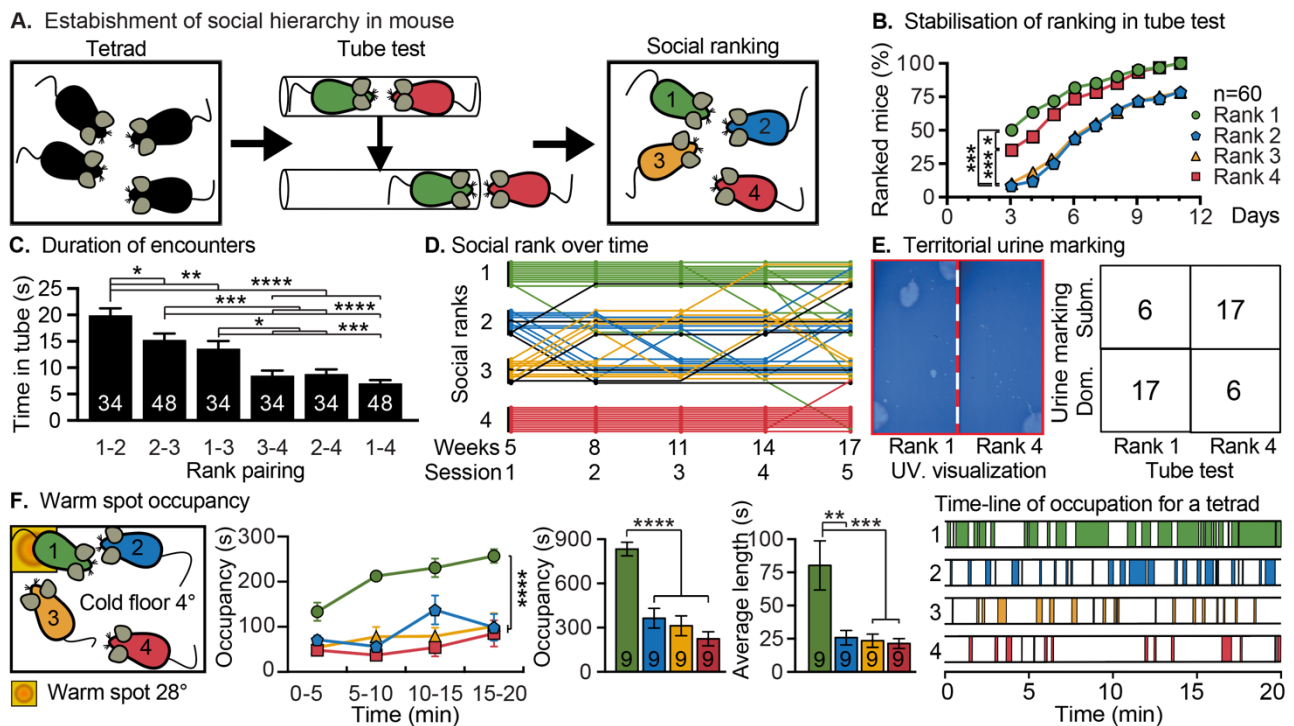


Figure 1. Social hierarchy establishment and stability in mice.

(A). Design of social hierarchy establishment and analysis. Unfamiliar male mice were grouped by four. After 3 to 4 weeks, their social rank was determined by a precedence test (tube-test). (B). Rapidity of rank identification in the tube-test. The cumulated percentage of stable ranked individuals for each rank is pictured for each day of tube-test (n=60 tetrads). Gehan-Breslow-Wilcoxon Test (*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001). (C). Mean duration of the confrontation in the tube-test performed during the three last days when rank was stable (n=48 tetrads). Each possible rank combination is pictured. For 14 tetrads, data from rank 2 and 3 were omitted since they were still unstable. Wilcoxon rank sum test (*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001). Error bars, +/- SEM. (D). Social ranks were stable over four months. The dynamic of social ranking in the tube-test is pictured for a set of 12 tetrads. Each line designs an individual mouse, its position within its social rank pool indicates the tetrad which it belongs to. Different colors indicate the rank defined at the first tube-test session. Individuals of rank 3 and 4 that did not reach stability at the end of the first session are pictured with by black lines. A detailed figure, picturing daily results if available in supplementary data (Fig. S1). (E). Territorial urine marking reflects ranking obtained in tube-test. Left, representative picture of a urine marking during a 2 h confrontation between rank 1 and 4 individuals, visualized with UV light. Right, contingency table of the ranking correspondences between the tube- and the urine marking- tests. Fisher's exact test, two-tailed, **p=0.003, n=23. (F). Left, representation of the warm spot test Position of the warm spot is pictured by an orange box. Middle, time course occupancy of the warm spot, total occupancy, and average length occupancy by differently ranked individuals (n=12 tetrads. Right, Representative occupancy periods of the warm spot by individuals of a tetrad.

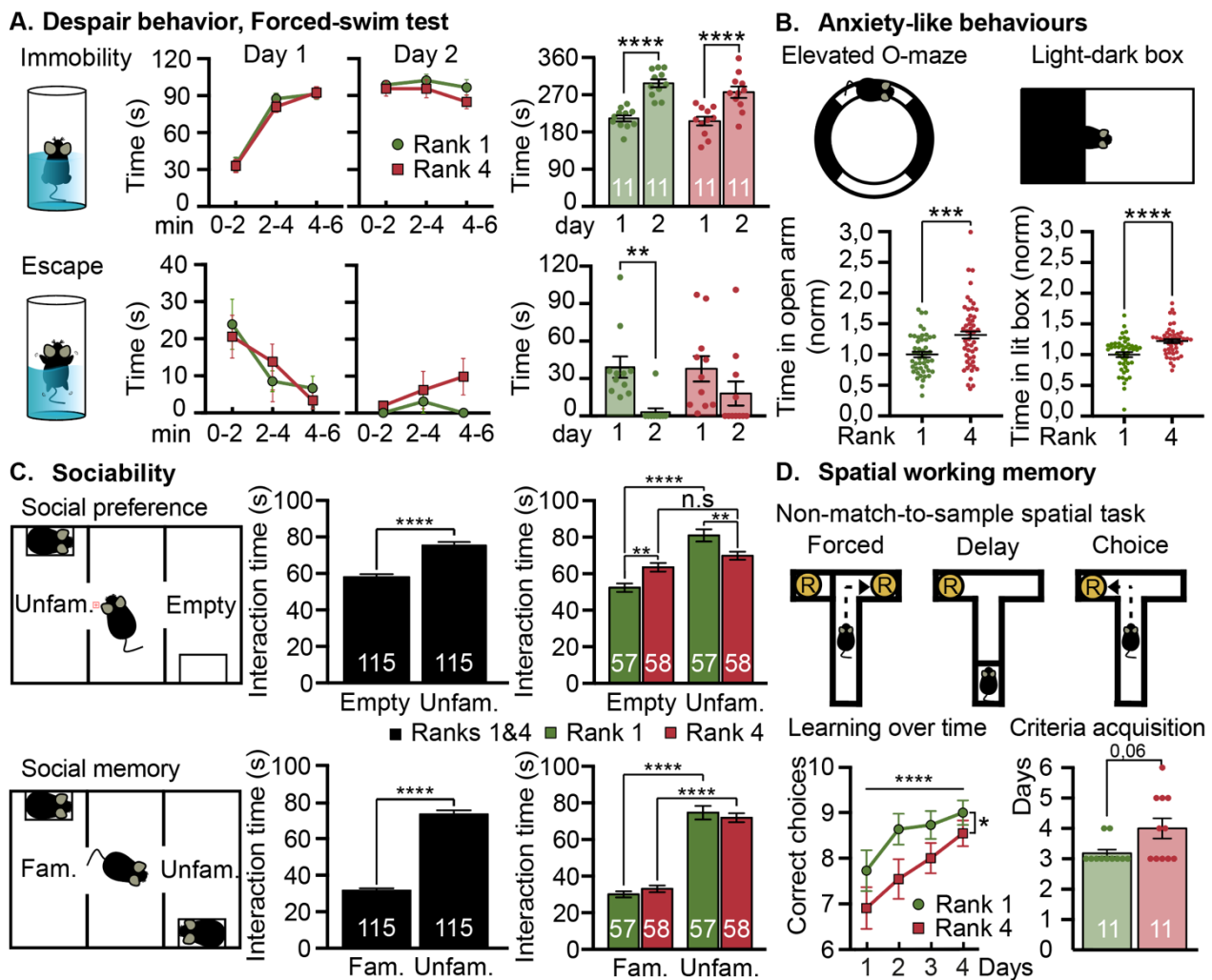


Figure 2. Differences in social rank correlates with differences in behavior in genetically identical mice.

(A). Highest and lowest ranked animals display similar depression-like behavior in the forced-swim test. The length of immobility in tepid water is presented by 2 min periods (first row, mean central graph) and for the 6 min of the test (right) for Rank 1 and 4 mice ($n=11$ per group). Results obtained on the first day (Day 1) and 24 h later (Day 2) are pictured. The lower row presents, in the same way, the quantification of escape behavior of the same individuals. Error bars, \pm SEM. (B). Rank 1 mice display increased anxiety-like behaviors. The experimental setups are pictured. The times spent for 48 Rank 1 (green) and 48 Rank 4 (red) individuals in the open-arm of an elevated O-maze and in the lit compartment of a dark-light box are pictured. Time was normalized from the rank 1 means. Respectively, $t_{94}=3.55$, $***p<0.001$ and $t_{94}=4.213$, $****p<0.001$, unpaired t-tests, two-tailed. Error bars, \pm SEM. (C). Highest ranked mice display increased sociability but a social memory similar to that of lower ranked individuals. The three-chambers test is depicted. The times spent interacting with an empty box and with a box containing a unfamiliar mouse (Unfam.) are represented in the upper row for Rank 1 (green boxes), Rank 4 (red boxes) and both (black boxes). The times spent interacting with a box containing a familiar mouse (Fam.) vs an unfamiliar one (Unfam.) are represented in the lower row. Upper row: $t_{114}=6.012$, $****p<0.0001$, unpaired t-test, two-tailed. Right graph: effect of interaction, $****p<0.0001$, $F_{(1,113)}=17.07$; effect of social cue, $****p<0.0001$, $F_{(1,113)}=41.7$; no effect of social rank, $p=0.97$, $F_{(1,113)}=0.002$. Empty box: rank 1 vs empty box: rank 4, $**p<0.01$; Social cue rank 1 vs social cue rank 4, $**p<0.01$; Empty box vs social cue for rank 1 mice, $****p<0.0001$. Empty box vs social cue for ranks 4 mice, $p=0.20$. Two-way mixed ANOVA, Bonferroni's test. Error bars, \pm SEM. Lower row: $t_{114}=15.19$, $****p<0.0001$, unpaired t-test, two-tailed. Right graph: no effect of interaction, $p=0.30$, $F_{(1,113)}=1.097$; effect of familiarity, $****p<0.0001$, $F_{(1,113)}=231.1$; no effect of social rank, $p=0.003$, $F_{(1,113)}=0.97$. Rank 1: familiar vs

unfamiliar, **** $p < 0.0001$; Rank 4: familiar vs unfamiliar, **** $p < 0.0001$. Two-way mixed ANOVA, Bonferroni's test. Error bars, +/- SEM. (D) Rank 1 individuals have better performances in a spatial working memory task. Upper row illustrates the task design. The learning curve of 11 mice from both ranks, indicates the progression of correct choices over the days (lower row, left). The number of days required to reach the learning criterion is pictured (mean and individual scores, right). Effect of time, **** $p < 0.0001$, $F_{(3,60)} = 7.87$; effect of social rank, * $P = 0.04$, $F_{(1,20)} = 4.85$; no effect of interaction, $p = 0.78$, $F_{(3,60)} = 0.36$. Two-way mixed ANOVA. Right panel indicates for each rank the average number of days required to acquire the criterion. $U = 34.5$, $p = 0.056$ Mann-Whitney u test, two tailed. Error bars, +/- SEM.

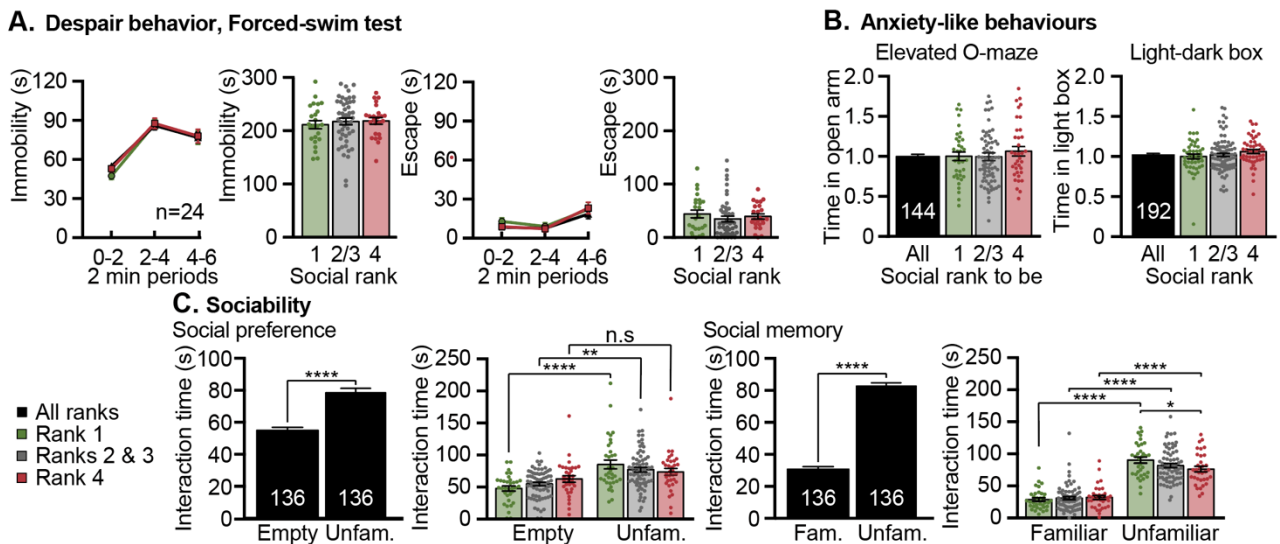
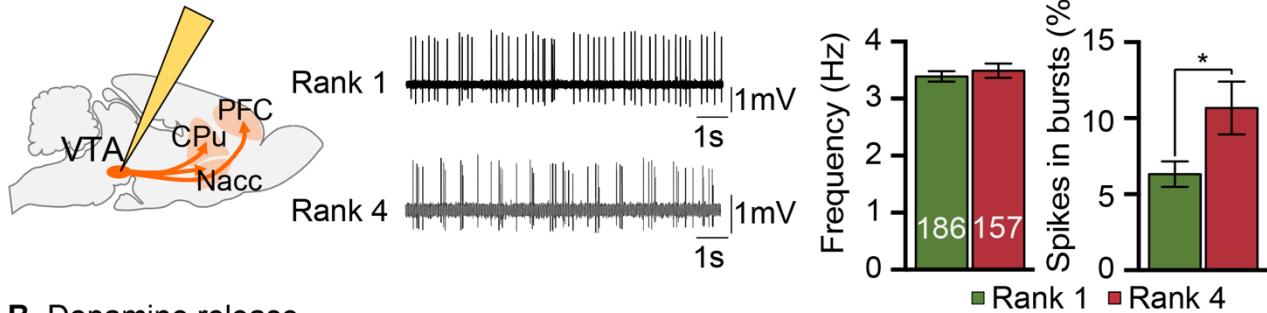


Figure 3. Differences in anxiety-like behavior does not pre-exist before colonization but differences in sociability does between future rank 1 and 4 individuals

(A). Rank 1 and Rank 4 to be individuals have similar despair behavior in a forced swim test. The time of immobility and escape time length are pictured for each periods of two minutes (lines), and for the six minutes of the test (bars). For future Rank 1 ($n=24$), Rank 4 ($n=24$), and Rank 2/3 ($n=48$) (green, red, grey, respectively) Error bars, +/- SEM. (B). Rank 1 and Rank 4 to be individuals display similar anxiety-like behaviors. The time spent to explore the open segments of an elevated O-maze and the lit compartment of a dark-light box are pictured for all C57BL/6 mice (black bars, $n=144$ and $n=192$, respectively), and among them the future rank 1 (green bars, $n=36$ and $n=48$, respectively), the future rank 4 (red bars, $n=36$ and $n=48$, respectively) and the future ranks 2 and 3 (grey bars, $n=72$ and $n=96$, respectively). Scores are normalized from the rank 1 means. Error bars, +/- SEM. (C). Social behavior. Social preference (left), Rank 4 to be mice did not show social preference unlike Rank 1 to be individuals. Duration of interactions with an empty box vs a box containing an unfamiliar (Unfam.) congener is pictured for 136 mice C57BL/6 mice from tetrads (black bars) and, among them, the future rank 1 (green bars), 2/3 (grey bars) and 4 (red bars) ($n=34$, $n=68$, $n=34$, respectively). Left: $t_{135}=5.435$, **** $p<0.0001$, unpaired t-test, two tailed. Right: no effect of interaction, $p=0.09$, $F_{(2,133)}=2.41$; effect of social cue, **** $p<0.0001$, $F_{(1,133)}=27.55$; no effect of social rank, $p=0.77$, $F_{(2,133)}=0.28$. Empty box vs social cue for rank 1 mice, **** $p<0.0001$; empty box vs social cue for ranks 2/3 mice, ** $p=0.001$. Two-way mixed ANOVA, Bonferroni's test. Error bars, +/- SEM. Social memory. The time length interaction with the box containing a familiar (Fam.) social cue vs a box containing an unfamiliar (Unfam.) mouse is pictured. Left: $t_{135}=17.71$, **** $p<0.0001$, unpaired t-test, two tailed. Right: no effect of interaction, $p=0.01$, $F_{(2,133)}=2.31$; effect of familiarity, **** $p<0.0001$, $F_{(1,133)}=291.6$; no effect of social rank, $p=0.34$, $F_{(2,133)}=1.10$. Familiar vs unfamiliar for rank 1 mice, **** $p<0.0001$; Familiar vs unfamiliar for ranks 2/3 mice, **** $p<0.0001$; Familiar vs unfamiliar for rank 4 mice, **** $p<0.0001$. Unfamiliar social cue: rank 1 vs rank 4, * $p=0.03$. Two-way mixed ANOVA, Bonferroni's test. Error bars, +/- SEM.

A. Ventral tegmental area dopamine neurons activity



B. Dopamine release

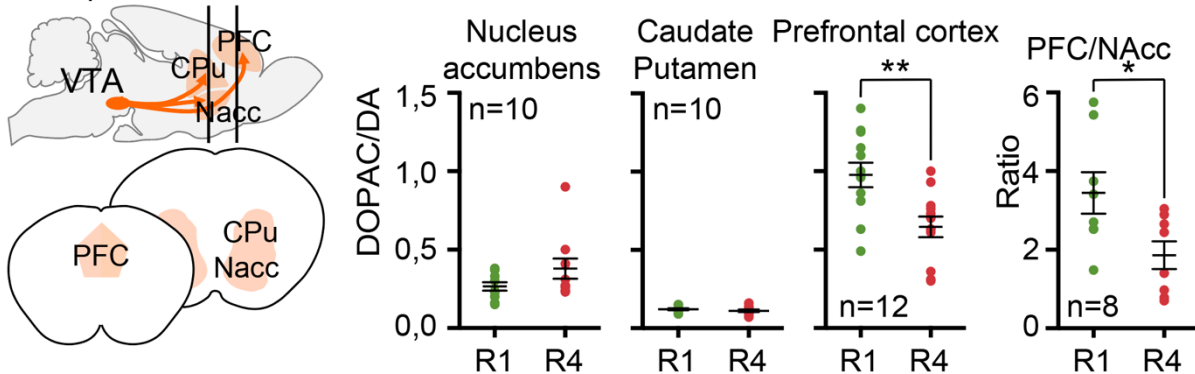
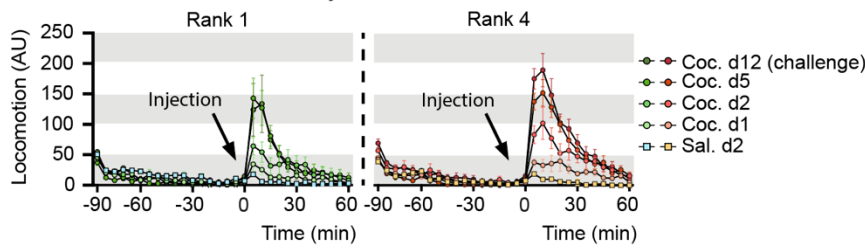


Figure 4. Dopamine neurons activity in the ventral tegmental area varies with social rank.

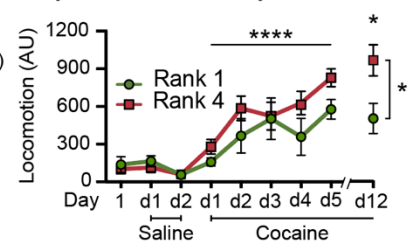
(A). Left, schematic view of mesocorticolimbic system and electrode positioning (left). Representative traces of recording for individuals of each rank. Right, mean frequency (Hz) and percentage of spikes within bursts (SWB) of dopamine cells basal firing mice belonging to Rank 1 (n=186, 10 individuals) and Rank 4 (n=157, 10 individuals). For SWB data: $t_{341}=2.362$, $p^*=0.02$, unpaired t-test, two-tailed. Error bars, +/- SEM. (B). Sagittal representation sketches the section lines for tissue punches along the mesocorticolimbic pathway (bottom, coronal view). Dopamine release was quantified measuring the ration DOPAC/DA in the PFC, the NAcc, and the putamen caudate (CPu). For PFC, $t_{22}=3.256$, $**p<0.01$, For PFC/NAcc $t_{14}=2.51$, $*p=0.025$, unpaired t-tests, two-tailed. n represents the number of hemispheres for each group. Error bars, +/- SEM. VTA: ventral tegmental area, CPU: putamen caudate, PFC: prefrontal cortex, NAcc : nucleus accumbens.

A. Locomotor sensitisation to cocaine

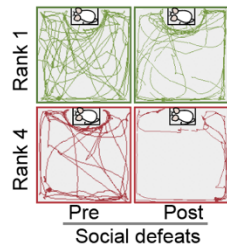
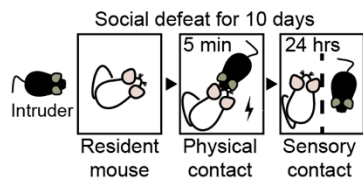
Time course of locomotor activity



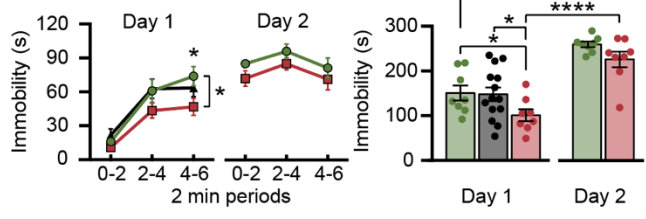
Daily locomotion after injection



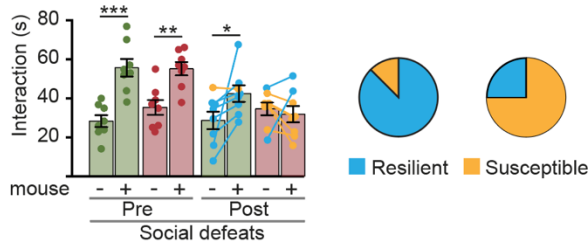
B. Repeated social defeat



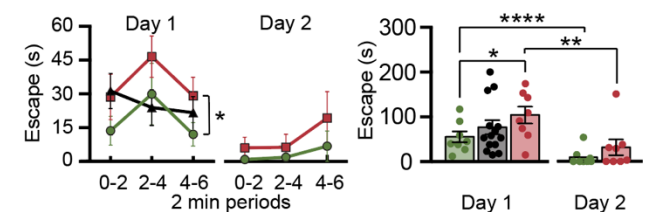
Forced swim test after social defeat



Social interaction



Legend: Rank 1 (green), Rank 4 (red), undefeated Ranks 2 and 3 (black)



C. Deletion of GR in dopaminoceptive neurons enhances social ranking in tetrads

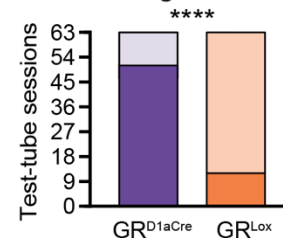
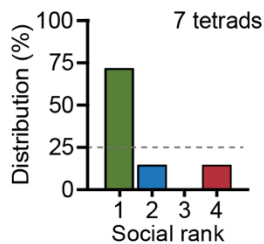
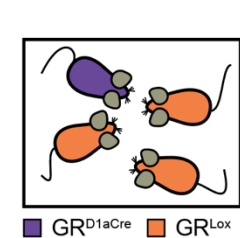


Figure 5. Rank 1 individuals are less responsive to cocaine sensitization and more resilient to chronic stress.

(A). Left, cumulated locomotor activity of rank 1 (n=8) and rank 4 (n=9) individuals (green and red lines, respectively) for 1 hour following habituation, saline (days 1 and 2) and cocaine (days 1 to 5 and a challenge on 12) injections. Effect of time, **** $p < 0.0001$, $F_{(5,75)} = 7.55$; effect of social rank, * $p = 0.035$, $F_{(1,15)} = 5.376$; no effect of interaction, $p = 0.32$, $F_{(5,75)} = 1.198$. d12 rank 1 vs d12 rank 4, * $p = 0.02$. Two-way mixed ANOVA, Bonferroni's test. Error bars, +/- SEM. Right, time course of locomotion for indicated sessions is pictured for ranks 1 and 4 individuals (middle and right, respectively). Time 0 correspond to the injection of cocaine (10mg kg^{-1}) or saline. (B). Upper left, repeated social defeat protocol design. Middle, representation the open-field in which social interactions were measured. The position of the box containing an unfamiliar CD1 mouse is indicated, as well are representative trajectories of rank 1 and 4 individuals before and after repeated social defeats. Bottom left, rank 1 (green, n=8) and rank 4 (red, n=8) interaction time with an empty box (-) or a CD1 mouse (+), before and after repeated social defeat. Individual data are depicted. Susceptible individuals, developing social aversion are indicated with orange dots, resilient ones with blue dots. Pre-social defeats: effect of social cue, **** $p < 0.0001$, $F_{(1,14)} = 41.2$; no effect of social rank, $p = 0.39$, $F_{(1,14)} = 0.76$; no effect of interaction, $p = 0.33$, $F_{(1,14)} = 1.04$. Empty box vs social cue for rank 1 mice, *** $p = 0.0002$; empty box vs social cue for rank 4 mice, ** $p = 0.0038$. Post-social defeats: no effect of social cue, $p = 0.19$, $F_{(1,14)} = 1.89$; no effect of social rank, $p = 0.60$, $F_{(1,14)} = 0.29$; effect of interaction, * $p = 0.04$, $F_{(1,14)} = 4.95$. Empty box vs social cue for rank 1 mice, * $p = 0.047$. Two-way mixed ANOVA, Bonferroni's test. Error bars, +/- SEM. Rank 1, n=8; rank 4, n=8. Right part pictures despair behavior measured during a forced swim test in rank 1 (n=8) and rank 4 (n=8)

exposed to repeated social defeats. Immobility and escape scores on the first and second day of the test are presented for 2 min time segments and the cumulative values of the 6 min, left and right, respectively. Data for ranks 2 and 3 mice (n=14), that have never been exposed to repeated social defeats are also presented. Immobility score, upper left graph day 1: effect of time, **** $p < 0.0001$, $F_{(2,28)} = 39$; effect of social rank, * $p = 0.03$, $F_{(1,14)} = 5.30$; no effect of interaction, $p = 0.16$, $F_{(2,28)} = 1.94$. Period 4-6 ranks 1 vs Rank 4, * $p = 0.02$. Day 2: no effect of time, $p = 0.09$, $F_{(2,28)} = 2.69$; no effect of social rank, $p = 0.09$, $F_{(1,14)} = 3.27$; no effect of interaction, $p = 0.97$, $F_{(2,28)} = 0.03$. Right graph: effect of day, **** $p < 0.0001$, $F_{(1,14)} = 119.1$; effect of social rank, * $p = 0.03$, $F_{(1,14)} = 6.13$; no effect of interaction, $p = 0.50$, $F_{(1,14)} = 0.47$. Day 1 ranks 1 vs Rank 4, * $p = 0.04$. Rank 1 day 1 vs day 2, **** $p < 0.0001$. Rank 4 day 1 vs day 2, **** $p < 0.0001$. Escape score, bottom left day 1: no effect of time, $p = 0.12$, $F_{(2,28)} = 2.34$; effect of social rank, * $p = 0.047$, $F_{(1,14)} = 4.73$; no effect of interaction, $p = 0.99$, $F_{(2,28)} = 0.08$. Right graph: effect of day, **** $p < 0.0001$, $F_{(1,14)} = 52.62$; no effect of social rank, $p = 0.09$, $F_{(1,14)} = 3.40$; no effect of interaction, $p = 0.12$, $F_{(1,14)} = 2.67$. Day 1 ranks 1 vs Rank 4, * $p = 0.05$. Rank 1 day 1 vs day 2, ** $p < 0.003$. Rank 4 day 1 vs day 2, **** $p < 0.0001$. Two-way mixed ANOVA, Bonferroni's test. Error bars, SEM. (C). Effect of GR gene inactivation on social ranking in tetrads. Left, tetrads (n=6) included one GR^{D1aCre} mouse and three $GR^{lox/lox}$. The middle graph indicates the number of won test-tubes for GR^{D1aCre} and $GR^{lox/lox}$ mice when both genotyped encountered, during the 3 last days of tube test, when stability criterion was reached. Right, social trajectory of GR^{D1aCre} mice. Fischer's exact test, two-tailed, **** $p < 0.0001$, Error bars, SEM. n=20.

Supplementary information**Supplementary Material and Methods****Body mass weighing**

The mice were weighed regularly in the morning, keeping the initial rank as hierarchical ranking criterion.

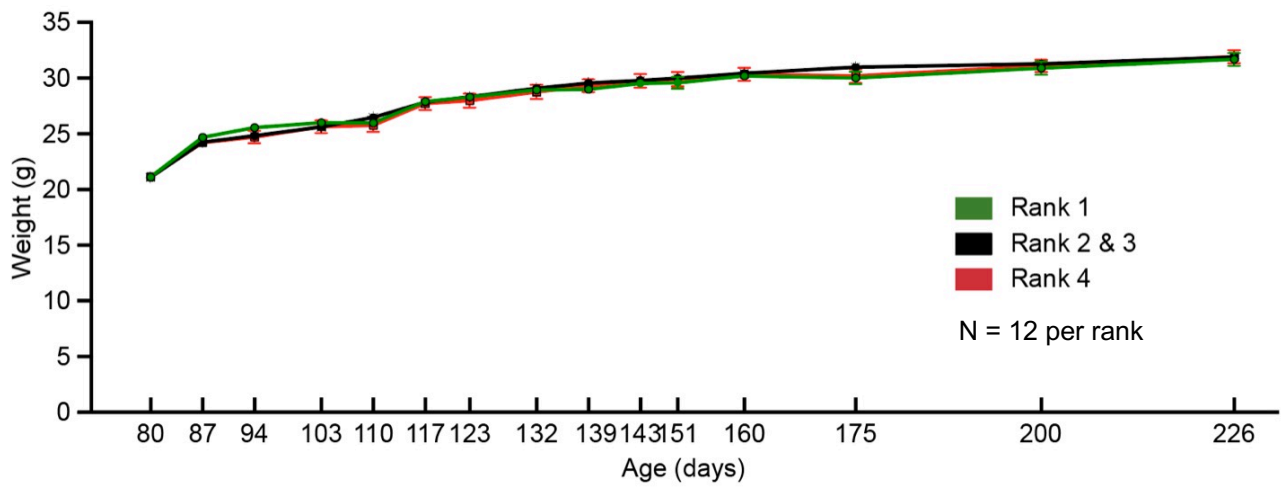
Basal locomotor activity

Basal locomotor activity of mice belonging to ranks 1 and 4 was videotaped during a 10 min session, inside an open-field box (42x42) under 30 lux. The total distance traveled was automatically quantified (Noldus Ethovision 11.0 XT). Animals were 4 months old.

Weighing of adrenal glands and thymus

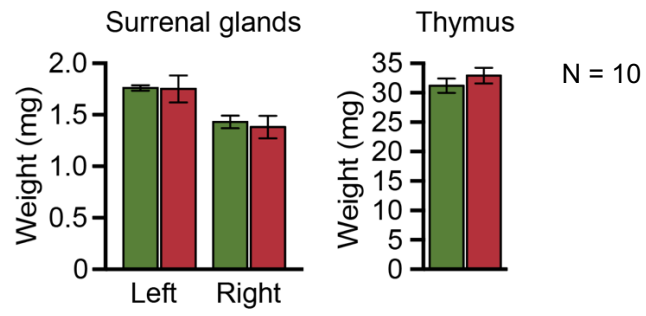
Mice were killed by cervical dislocation and quickly dissected to remove thymus and adrenal glands. Removal of potential remaining connective tissues was performed in PBS 1x solution. Animals were 3-5 months old.

Supplementary Results



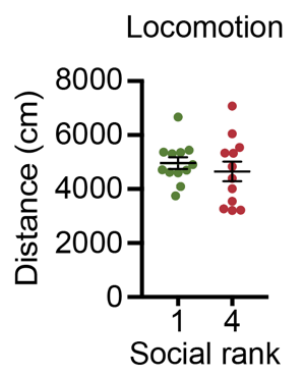
Supplementary Figure 1. The evolution of weights over time does not depend on social ranks.

The average weight for each social rank is pictured over five months.



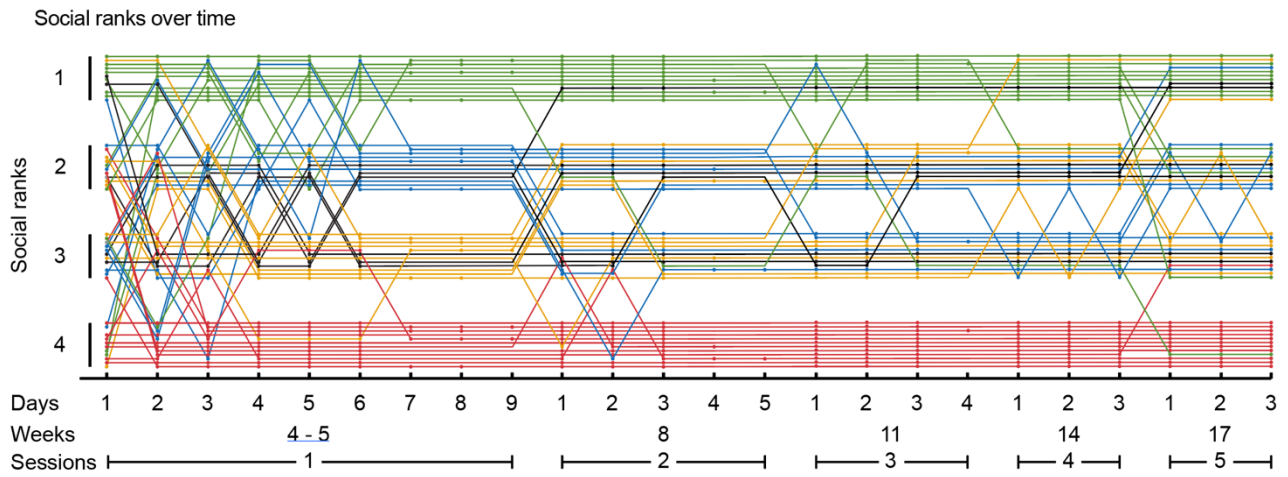
Supplementary Figure 2. Weight of thymus and adrenal glands do not vary with social rank

Weights in milligrams of both left and right adrenal glands, and thymus are represented for 10 mice ranked 1 and 10 mice ranked 4.



Supplementary Figure 3. Basal locomotor activity in rank1 and rank 4 individuals

Basal locomotor activity is pictured for 12 mice belonging to rank 1 or 4, as automatically tracked in an open-field box. Total distance traveled during 10 min is quantified in cm.



Supplementary Figure 4. Stability of hierarchical classification over months

Social ranks were stable over several months. The dynamic of social ranking in the tube-test is pictured for a set of 12 tetrads. Each line corresponds to an individual mouse, its position within its social rank pool indicating the tetrad to which it belongs. For each individual, the color indicates its rank defined at the end of the first tube-test session (green, rank 1; blue, rank 2; yellow, rank 3; red, rank 4). Dots on the lines indicate that a tube-test was performed during the corresponding session. Note that there is no dot after that hierarchy has reached the stability criterion *i.e.* mice of ranks 1 and 4 were stable for three consecutive days of the series after an initial period of at least 6 days of testing. Black lines correspond to mice of intermediate ranks that did not reach stability at the end of the first session. In this example, tube-test series were repeated over 17 weeks.

References

- Allsop, S.A., Vander Weele, C.M., Wichmann, R., Tye, K.M., 2014. Optogenetic insights on the relationship between anxiety-related behaviors and social deficits. *Front Behav Neurosci* 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00241>
- Ambroggi, F., Turiault, M., Milet, A., Deroche-Gamonet, V., Parnaudeau, S., Balado, E., Barik, J., van der Veen, R., Maroteaux, G., Lemberger, T., Schütz, G., Lazar, M., Marinelli, M., Piazza, P.V., Tronche, F., 2009. Stress and addiction: glucocorticoid receptor in dopaminergic neurons facilitates cocaine seeking. *Nature Neuroscience* 12, 247–249. <https://doi.org/10.1038/nn.2282>
- Barik, J., Marti, F., Morel, C., Fernandez, S.P., Lanteri, C., Godeheu, G., Tassin, J.-P., Mombereau, C., Faure, P., Tronche, F., 2013. Chronic Stress Triggers Social Aversion via Glucocorticoid Receptor in Dopaminergic Neurons. *Science* 339, 332–335. <https://doi.org/10.1126/science.1226767>
- Barik, J., Parnaudeau, S., Saint Amax, A.L., Guiard, B.P., Golib Dzib, J.F., Bocquet, O., Bailly, A., Benecke, A., Tronche, F., 2010. Glucocorticoid Receptors in Dopaminergic Neurons, Key for Cocaine, Are Dispensable for Molecular and Behavioral Morphine Responses. *Biological Psychiatry* 68, 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.037>
- Beery, A.K., Kaufer, D., 2015. Stress, social behavior, and resilience: Insights from rodents. *Neurobiology of Stress* 1, 116–127. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.10.004>
- Bergmüller, R., Taborsky, M., 2010. Animal personality due to social niche specialisation. *Trends in Ecology & Evolution* 25, 504–511. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2010.06.012>
- Berry, R.J., Bronson, F.H., 1992. Life History AND BIOECONOMY OF THE House Mouse. *Biological Reviews* 67, 519–550. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1992.tb01192.x>
- Berton, O., McClung, C.A., DiLeone, R.J., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S.J., Graham, D., Tsankova, N.M., Bolanos, C.A., Rios, M., Monteggia, L.M., Self, D.W., Nestler, E.J., 2006. Essential Role of BDNF in the Mesolimbic Dopamine Pathway in Social Defeat Stress. *Science* 311, 864–868. <https://doi.org/10.1126/science.1120972>
- Bjorklund A, Lindvall O., 1984. Dopamine containing systems in the CNS. In: Bjorklund A, Hokfelt T (eds) *Handbook of Chemical Neuroanatomy*. Elsevier, Amsterdam, pp. 55–122
- Cao, J.-L., Covington, H.E., Friedman, A.K., Wilkinson, M.B., Walsh, J.J., Cooper, D.C., Nestler, E.J., Han, M.-H., 2010. Mesolimbic Dopamine Neurons in the Brain Reward Circuit Mediate Susceptibility to Social Defeat and Antidepressant Action. *J. Neurosci.* 30, 16453–16458. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3177-10.2010>
- Cervenka, S., Gustavsson, J.P., Halldin, C., Farde, L., 2010. Association between striatal and extrastriatal dopamine D2-receptor binding and social desirability. *NeuroImage* 50, 323–328. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.006>
- Chaudhury, D., Walsh, J.J., Friedman, A.K., Juarez, B., Ku, S.M., Koo, J.W., Ferguson, D., Tsai, H.-C., Pomeranz, L., Christoffel, D.J., Nectow, A.R., Ekstrand, M., Domingos, A., Mazei-Robison, M.S., Mouzon, E., Lobo, M.K., Neve, R.L., Friedman, J.M., Russo, S.J., Deisseroth, K., Nestler, E.J., Han, M.-H., 2013. Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature* 493, 532–536. <https://doi.org/10.1038/nature11713>
- Ferrari, P.F., Palanza, P., Parmigiani, S., Rodgers, R.J., 1998. Interindividual variability in Swiss male mice: relationship between social factors, aggression, and anxiety. *Physiol. Behav.* 63, 821–827. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(97\)00544-1](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(97)00544-1)
- Francis, R.C., 1984. The Effects of Bidirectional Selection for Social Dominance On Agonistic Behavior and Sex Ratios in the Paradise Fish (*Macropodus Opercularis*). *Behaviour* 90, 25–44. <https://doi.org/10.1163/156853984X00542>
- Freund, J., Brandmaier, A.M., Lewejohann, L., Kirste, I., Kritzler, M., Krüger, A., Sachser, N., Lindenberger, U., Kempermann, G., 2013. Emergence of Individuality in Genetically Identical Mice. *Science* 340, 756–759. <https://doi.org/10.1126/science.1235294>
- Gunaydin, L.A., Grosenick, L., Finkelstein, J.C., Kauvar, I.V., Fenno, L.E., Adhikari, A., Lammel, S., Mirzabekov, J.J., Airan, R.D., Zalocusky, K.A., Tye, K.M., Anikeeva, P., Malenka, R.C., Deisseroth, K., 2014. Natural neural projection dynamics underlying social behavior. *Cell* 157, 1535–1551. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.017>
- Hager, T., Jansen, R.F., Pieneman, A.W., Manivannan, S.N., Golani, I., van der Sluis, S., Smit, A.B., Verhage, M., Stiedl, O., 2014. Display of individuality in avoidance behavior and risk assessment of inbred mice. *Front Behav Neurosci* 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00314>

- Hilakivi, L.A., Lister, R.G., Durcan, M.J., Ota, M., Eskay, R.L., Mefford, I., Linnoila, M., 1989. Behavioral, hormonal and neurochemical characteristics of aggressive alpha-mice. *Brain Res.* 502, 158–166. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90471-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90471-x)
- Hilakivi-Clarke, L.A., Lister, R.G., 1992. Are there preexisting behavioral characteristics that predict the dominant status of male NIH Swiss mice (*Mus musculus*)? *Journal of Comparative Psychology* 106, 184–189. <https://doi.org/10.1037/0735-7036.106.2.184>
- Hollis, F., van der Kooij, M.A., Zanoletti, O., Lozano, L., Cantó, C., Sandi, C., 2015. Mitochondrial function in the brain links anxiety with social subordination. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112, 15486–15491. <https://doi.org/10.1073/pnas.1512653112>
- Insel, T.R., 2010. The Challenge of Translation in Social Neuroscience: A Review of Oxytocin, Vasopressin, and Affiliative Behavior. *Neuron* 65, 768–779. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.005>
- Jupp, B., Murray, J.E., Jordan, E.R., Xia, J., Fluharty, M., Shrestha, S., Robbins, T.W., Dalley, J.W., 2016. Social dominance in rats: effects on cocaine self-administration, novelty reactivity and dopamine receptor binding and content in the striatum. *Psychopharmacology (Berl)* 233, 579–589. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4122-8>
- Korzan, W.J., Forster, G.L., Watt, M.J., Summers, C.H., 2006. Dopaminergic activity modulation via aggression, status, and a visual social signal. *Behav. Neurosci.* 120, 93–102. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.1.93>
- Kunkel, T., Wang, H., 2018. Socially dominant mice in C57BL6 background show increased social motivation. *Behav. Brain Res.* 336, 173–176. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.08.038>
- Larrieu, T., Cherix, A., Duque, A., Rodrigues, J., Lei, H., Gruetter, R., Sandi, C., 2017. Hierarchical Status Predicts Behavioral Vulnerability and Nucleus Accumbens Metabolic Profile Following Chronic Social Defeat Stress. *Current Biology* 27, 2202–2210.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.06.027>
- Lathe, R., 2004. The individuality of mice. *Genes, Brain and Behavior* 3, 317–327. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2004.00083.x>
- Lehmann, M.L., Geddes, C.E., Lee, J.L., Herkenham, M., 2013. Urine Scent Marking (USM): A Novel Test for Depressive-Like Behavior and a Predictor of Stress Resiliency in Mice. *PLoS One* 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069822>
- Lobo, M.K., Zaman, S., Damez-Werno, D.M., Koo, J.W., Bagot, R.C., DiNieri, J.A., Nugent, A., Finkel, E., Chaudhury, D., Chandra, R., Riberio, E., Rabkin, J., Mouzon, E., Cachope, R., Cheer, J.F., Han, M.-H., Dietz, D.M., Self, D.W., Hurd, Y.L., Vialou, V., Nestler, E.J., 2013. Δ FosB induction in striatal medium spiny neuron subtypes in response to chronic pharmacological, emotional, and optogenetic stimuli. *J. Neurosci.* 33, 18381–18395. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1875-13.2013>
- Lozano-Montes, L., Astori, S., Abad, S., Guillot de Suduiraut, I., Sandi, C., Zalachoras, I., 2019. Latency to Reward Predicts Social Dominance in Rats: A Causal Role for the Dopaminergic Mesolimbic System. *Front Behav Neurosci* 13. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00069>
- Martinez, D., Orłowska, D., Narendran, R., Slifstein, M., Liu, F., Kumar, D., Broft, A., Van Heertum, R., Kleber, H.D., 2010. Dopamine type 2/3 receptor availability in the striatum and social status in human volunteers. *Biol. Psychiatry* 67, 275–278. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.037>
- McIntyre, D.C., Chew, G.L., 1983. Relation between social rank, submissive behavior, and brain catecholamine levels in ring-necked pheasants (*Phasianus colchicus*). *Behav. Neurosci.* 97, 595–601. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.97.4.595>
- Miller-Butterworth, C.M., Kaplan, J.R., Shaffer, J., Devlin, B., Manuck, S.B., Ferrell, R.E., 2008. Sequence Variation in the Primate Dopamine Transporter Gene and Its Relationship to Social Dominance. *Mol Biol Evol* 25, 18–28. <https://doi.org/10.1093/molbev/msm219>
- Nader, M.A., Nader, S.H., Czoty, P.W., Riddick, N.V., Gage, H.D., Gould, R.W., Blaylock, B.L., Kaplan, J.R., Garg, P.K., Davies, H.M.L., Morton, D., Garg, S., Reboussin, B.A., 2012. Social dominance in female monkeys: dopamine receptor function and cocaine reinforcement. *Biol. Psychiatry* 72, 414–421. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.03.002>
- Okada, Y., Sasaki, K., Miyazaki, S., Shimoji, H., Tsuji, K., Miura, T., 2015. Social dominance and reproductive differentiation mediated by dopaminergic signaling in a queenless ant. *Journal of Experimental Biology* 218, 1091–1098. <https://doi.org/10.1242/jeb.118414>
- Papilloud, A., Weger, M., Bacq, A., Zalachoras, I., Hollis, F., Larrieu, T., Battivelli, D., Grosse, J., Zanoletti, O., Parnaudeau, S., Tronche, F., Sandi, C., 2019. The glucocorticoid receptor in the nucleus accumbens plays a crucial role in social rank attainment in rodents. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/668897>

- Penick, C.A., Brent, C.S., Dolezal, K., Liebig, J., 2014. Neurohormonal changes associated with ritualized combat and the formation of a reproductive hierarchy in the ant *Harpegnathos saltator*. *Journal of Experimental Biology* 217, 1496–1503. <https://doi.org/10.1242/jeb.098301>
- Robinson, T. E., Berridge, K.C., 2000. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 95 Suppl 2, S91-117. <https://doi.org/10.1080/09652140050111681>
- Robinson, Terry E., Berridge, K.C., 2000. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 95, 91–117. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.95.8s2.19.x>
- Robison, A.J., Nestler, E.J., 2011. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nature Reviews Neuroscience* 12, 623–637. <https://doi.org/10.1038/nrn3111>
- Rodriguiz, R.M., Chu, R., Caron, M.G., Wetsel, W.C., 2004. Aberrant responses in social interaction of dopamine transporter knockout mice. *Behavioural Brain Research* 148, 185–198. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(03\)00187-6](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(03)00187-6)
- Runegaard, A.H., Sørensen, A.T., Fitzpatrick, C.M., Jørgensen, S.H., Petersen, A.V., Hansen, N.W., Weikop, P., Andreasen, J.T., Mikkelsen, J.D., Perrier, J.-F., Woldbye, D., Rickhag, M., Wortwein, G., Gether, U., 2018. Locomotor- and Reward-Enhancing Effects of Cocaine Are Differentially Regulated by Chemogenetic Stimulation of Gi-Signaling in Dopaminergic Neurons. *eNeuro* 5. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0345-17.2018>
- Russo, S.J., Murrough, J.W., Han, M.-H., Charney, D.S., Nestler, E.J., 2012. Neurobiology of resilience. *Nature Neuroscience* 15, 1475–1484. <https://doi.org/10.1038/nn.3234>
- Starr-Phillips, E.J., Beery, A.K., 2014. Natural variation in maternal care shapes adult social behavior in rats. *Developmental Psychobiology* 56, 1017–1026. <https://doi.org/10.1002/dev.21182>
- Timmer, M., Sandi, C., 2010. A role for glucocorticoids in the long-term establishment of a social hierarchy. *Psychoneuroendocrinology* 35, 1543–1552. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.05.011>
- Tinbergen, N., 1939. On the Analysis of Social Organization Among Vertebrates, with Special Reference to Birds. *The American Midland Naturalist* 21, 210–234. <https://doi.org/10.2307/2420381>
- Torquet, N., Marti, F., Campart, C., Tolu, S., Nguyen, C., Oberto, V., Benallaoua, M., Naudé, J., Didienné, S., Debray, N., Jezequel, S., Le Gouestre, L., Hanneuse, B., Mariani, J., Mourot, A., Faure, P., 2018. Social interactions impact on the dopaminergic system and drive individuality. *Nature Communications* 9. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05526-5>
- van der Kooij, M.A., Hollis, F., Lozano, L., Zalachoras, I., Abad, S., Zanoletti, O., Grosse, J., Guillot de Suduiraut, I., Canto, C., Sandi, C., 2018. Diazepam actions in the VTA enhance social dominance and mitochondrial function in the nucleus accumbens by activation of dopamine D1 receptors. *Mol Psychiatry* 23, 569–578. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.135>
- Varholick, J.A., Bailoo, J.D., Palme, R., Würbel, H., 2018. Phenotypic variability between Social Dominance Ranks in laboratory mice. *Sci Rep* 8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24624-4>
- Wang, F., Zhu, J., Zhu, H., Zhang, Q., Lin, Z., Hu, H., 2011. Bidirectional Control of Social Hierarchy by Synaptic Efficacy in Medial Prefrontal Cortex. *Science* 334, 693–697. <https://doi.org/10.1126/science.1209951>
- Yamaguchi, Y., Lee, Y.-A., Goto, Y., 2015. Dopamine in socioecological and evolutionary perspectives: implications for psychiatric disorders. *Frontiers in Neuroscience* 9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00219>
- Yamaguchi, Y., Lee, Y.-A., Kato, A., Goto, Y., 2016. The Roles of Dopamine D1 Receptor on the Social Hierarchy of Rodents and Non-human Primates. *International Journal of Neuropsychopharmacology* pyw106. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw106>
- Yamaguchi, Y., Lee, Y.-A., Kato, A., Jas, E., Goto, Y., 2017. The Roles of Dopamine D2 Receptor in the Social Hierarchy of Rodents and Primates. *Scientific Reports* 7. <https://doi.org/10.1038/srep43348>
- Zhou, T., Sandi, C., Hu, H., 2018. Advances in understanding neural mechanisms of social dominance. *Current Opinion in Neurobiology* 49, 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.01.006>

Au cours de ma thèse j'ai collaboré avec l'équipe de Carmen Sandi afin de préciser les mécanismes par lesquels la réponse au stress et le rang social sont liés. Dans le cadre de ce travail, nous avons mis l'emphase sur la fonction du GR dans le NAcc. Nos résultats montrent que, chez le rat, l'expression du GR dans cette structure varie en fonction du statut social. Chez les rats dont l'expression du GR dans le NAcc est expérimentalement réduite, nous observons une diminution des comportements de type anxieux dans un open-field et dans un test d'approche à un nouvel objet, ainsi qu'une augmentation des comportements de dominance dans le tube. Dans une expérience successive portant sur des souris hébergées en dyades, nous observons de manière similaire, qu'une mutation du GR dans les neurones dopaminocéptifs (souris GR^{D1aCre}) entraîne une augmentation du nombre de victoires dans le tube.

Article 2

The glucocorticoid receptor in the nucleus accumbens plays a crucial role in social rank attainment in rodents

Aurélie Papilloud^a, Meltem Weger^a, Alexandre Bacq^a, Ioannis Zalachoras^a, Fiona Hollis^a, Thomas Larrieu^a, Dorian Battivelli^b, Jocelyn Grosse^a, Olivia Zanoletti^a, Sébastien Parnaudeau^b, François Tronche^{b*} & Carmen Sandi^{a*#}

^aLaboratory of Behavioral Genetics, Brain Mind Institute, School of Life Sciences, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne, Switzerland

^bNeuroscience Paris-Seine, Gene Regulation and Adaptive Behaviors Team, CNRS UMR8246 – INSERM U1130 – Sorbonne Université, Institut de Biologie Paris-Seine, Paris, France

*Equal senior contribution

#Correspondence: Professor C Sandi, Laboratory of Behavioral Genetics, Brain Mind Institute, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Station 19, CH-1015 Lausanne, Switzerland, carmen.sandi@epfl.ch

Abstract

Social hierarchy in social species is usually established through competitive encounters with conspecifics. It determines the access to limited resources and, thus, leads to reduced fights among individuals within a group. Despite the known importance of social rank for health and well-being, the knowledge about the processes underlying rank attainment remains limited. Previous studies have highlighted the nucleus accumbens (NAc) as a key brain region in the attainment of social hierarchies in rodents. In addition, glucocorticoids and the glucocorticoid receptor (GR) have been implicated in the establishment of social hierarchies and social aversion. However, whether GR in the NAc is involved in social dominance is not yet known. To address this question, we first established that expression levels of GR in the NAc of high anxious, submissive-prone rats are lower than that of their low anxious, dominant-prone counterparts. Furthermore, virally-induced downregulation of GR expression in the NAc in rats led to an improvement of social dominance rank. We found a similar result in a cell-specific mouse model lacking GR in dopaminergic neurons (*i.e.*, neurons containing dopamine receptors). Indeed, when cohabitating in dyads of mixed genotypes, mice deficient for GR in dopaminergic neurons had a higher probability to become dominant than wild-type mice. Overall, our results highlight GR in the NAc and in dopaminergic neurons as an important regulator of social rank attainment.

Keywords

Social dominance

Anxiety

Dopaminergic neurons

Rats

Transgenic mice

1. Introduction

Social rank influences behavior and physiology in both humans and animals, and has been linked with the development of psychopathologies (Allan and Gilbert, 1997; Sapolsky, 2005). Most social species are organized in social hierarchies. The organizing principle of social hierarchies is to provide dominant individuals with priority access to resources, such as new territory, food, water and mating partners (Broom, 2002; van der Kooij and Sandi, 2015).

In laboratory rodents, social hierarchy is often established through repeated agonistic and antagonistic or aggressive interactions. It usually develops within a few days and remains stable over long periods of time (Blanchard et al., 1988). The reward- and motivation-related mesolimbic dopamine system has been identified to be important for the establishment of social dominance [reviewed in (Ghosal et al., 2019)]. According to previous observations in rodent models for trait anxiety, the nucleus accumbens (NAc) is actively engaged during aggressive encounters (Beiderbeck et al., 2012). In humans, imaging studies have demonstrated activation of the NAc when confronted to social status or social competition (Ly et al., 2011; Zink et al., 2008). Chester and colleagues (2016) also reported a greater activation of the NAc following provocation in a behavioral aggression task (Chester and DeWall, 2016). Furthermore, our lab previously showed that inactivation of the NAc reduces social dominance in rats (Hollis et al., 2015). In addition, we observed that dopaminoceptive D1 receptor-containing neurons (but not other cell types) in the NAc are activated by social competition, particularly in dominant-prone individuals (Hollis et al., 2015; van der Kooij et al., 2018), while blockade of D1 receptors diminishes social dominance (van der Kooij et al., 2018). Altogether, previous work supports an important role for the NAc, and more specifically for dopaminoceptive neurons in the NAc, in the establishment of social rank.

Several lines of evidence indicate that stress response and more particularly glucocorticoid hormones may also play a key role in the establishment of hierarchy. We have previously shown that acute stress increases the propensity to become subordinate in a pair of unfamiliar rats matched for age, body weight and anxiety levels (Cordero and Sandi, 2007). Glucocorticoids levels rise in the bloodstream upon social defeat (Barik et al., 2013), following social encounters (Bronson and Eleftheriou, 1965; Schuurman, 1980) and have been recently shown to participate to the establishment and maintenance of social hierarchies (Timmer and Sandi, 2010; Weger et al., 2018). Importantly, selective inactivation of the gene encoding the glucocorticoid receptor (GR) in dopamine-innervated brain regions (including the striatum, the NAc and the deep cortical layers) was shown to prevent social aversion in animals undergoing social defeat (Barik et al., 2013). Altogether these data indicate that glucocorticoids through GR might play a key role in shaping behavioral trajectories leading to social rank attainment. However, it is not yet known whether GR in the NAc is important for the modulation of social hierarchies.

In this study, we investigated the potential role of GR in the NAc and dopaminoceptive neurons in rank attainment. To this end, we first analyzed expression levels of GR and mineralocorticoid receptor (MR) in the NAc in high and low anxious rats that are, respectively, prone to become submissive or dominant, when submitted to dyadic encounters in competition for a new territory. Next, we explored the causal involvement of GR in rank attainment through adeno-associated virus (AAV)-induced GR downregulation in the NAc of rats. Finally, in order to address GR involvement in a cell type specific manner, we investigated rank attainment in dyads of cohabitating mice involving one wild-type mouse and a mouse lacking GR in dopaminoceptive neurons.

2. Materials and Methods

2.1 Animals

Adult male Wistar rats (Charles River) weighing 250-275 g at the start of experiments were used. For the initial experiments that examined social hierarchy between high and low anxious animals, rats were singly housed upon arrival to the vivarium to avoid any influence from social experiences. For all other experiments, after arrival, animals were housed 2 per cage and allowed to acclimate to the vivarium for one week. All animals were subsequently handled for 2 minutes for a minimum of 3 days. They were weighed upon arrival as well as weekly to ensure good health.

Mouse experiments were conducted in adult weight-matched (approximately 25g at the start of the experiments) male GR^{D1Cre} mice and their control littermates bred in a C57Bl/6 background. The generation of GR^{D1Cre} mice has been described previously (Ambroggi et al., 2009). Briefly, Nr3c1 (*GR*) gene inactivation was selectively targeted in dopaminoceptive neurons (Nr3c1^{loxP/loxP};Tg:D1aCre (Lemberger et al., 2007) hereafter designed GR^{D1Cre}). Experimental animals were obtained by mating Nr3c1^{loxP/loxP} females with Nr3c1^{loxP/loxP};Tg:D1aCre males.

Rats and mice were maintained under standard housing conditions on a 12h light-dark cycle (lights on at 7:00 AM). Food and water were available ad libitum. Experiments on rats were performed with the approval of the Cantonal Veterinary Authorities (Vaud, Switzerland) and carried out in accordance with the European Communities Council Directives of 24 November 1986 (86/609EEC). Experiments on mice were performed in accordance with French Ministère de l'Agriculture et de la Forêt (87-848) and the European Directive 2010/63/UE and the recommendation 2007/526/EC for care of laboratory animals.

2.2 Experimental design

One week after their arrival, rats were tested in an elevated plus maze to assess basal anxiety and were classified as high (HA) or low anxious (LA), according to the amount of time spent in the open arms (HA, $\leq 5\%$ open arm duration, LA $\geq 20\%$ open arm duration) (for details, see Supplementary Materials and Methods). HA and LA animals were then matched in pairs according to their body weight and tested for social hierarchy. A separate cohort of HA and LA animals was sacrificed without hierarchy testing to extract brains for gene expression analysis.

For the viral downregulation of GR, animals were assigned to experimental groups with averaged anxiety levels being similar between the groups. Rats then underwent surgery for delivery of a viral construct expression shRNA targeting GR (GR-KD) or a viral construct expressing a scrambled control (SCR) in the NAc. After 6 weeks of recovery, animals' anxiety levels and locomotion were tested in an open field. SCR and GR-KD rats were then matched by weight and paired in a new cage, avoiding previous cage mates to be placed together. After two weeks of cohabitation, the social confrontation tube test was performed. Seventy-two hours later, they were sacrificed and their brains were extracted and used to assess virus localization and efficiency.

For the experiment involving GR mutant mice, 12 weeks old control and GR^{D1Cre} mice were matched by body weight and paired in a new cage. As for the rat experiments, each mouse from a given pair was from a different litter and hence were not previously cage mates. After one week of cohabitation, social dominance was assessed in the dyad using the social confrontation tube test. Seventy-two hours later, mice were sacrificed for basal corticosterone analysis.

2.3 Open field and novel object reactivity tests

The open field (OF) and novel object reactivity (NOR) tests were performed to assess the rats' emotional and exploratory/locomotive behavior, as well as their reactivity upon novelty exposure. The tests were performed as previously described (Kohl et al., 2013). Briefly, a circular open arena was utilized (1 m diameter, 40 cm high). Each rat was placed near the wall and it was allowed to explore the apparatus freely for 10 minutes. The floor of the open field was virtually divided in three parts: a center zone in the middle of the arena with a diameter of 25 cm, an intermediate zone with a diameter of 75 cm and the remaining wall zone along the walls of the arena. At the end of the 10-minute period, an object (yellow plastic bottle) was introduced into the center of the arena for the NOR test. Each animal was allowed to explore the arena and object for 5 minutes. The time spent in each zone, the total distance moved and the time spent sniffing the object were recorded. The apparatus was cleaned with 5% ethanol solution and dried thoroughly between each animal.

2.4 Social dominance tests

Dominance was assessed using the social hierarchy test or the social confrontation tube test (Wang et al., 2011; Zhou et al., 2018, 2017). The social hierarchy test was performed as described previously (Hollis et al., 2015). Rats were pair-wise matched for body weight but animals in each pair were of opposite anxiety profile. Animals were marked on their body for identification and placed in pairs in a new (neutral) cage without food or water for 20 minutes. During the social hierarchy test both rats displayed spontaneously offensive behavior, but this balance typically shifted in a favor of one animal towards the end of the test. Offensive behavior typically exhibited by a dominant animal in a territorial situation (Koolhaas et al., 1980) were quantified in terms of duration, including the : offensive upright, lateral threat and keeping down postures (see also Fig. 1A). The cumulative duration of these behaviors was summed to provide a measure of total offensive behavior. Pairs in which offensive behavior was virtually absent during social encounter (no rat displaying > 10s of total offensive behavior) were excluded from the analysis, as the relative social dominance in these pairs cannot be reliably measured. In total, 5 pairs were excluded due to low fighting behavior.

The protocol of the social confrontation tube test was adapted from Wang et al. (2011). For the rat experiments, the tube test was performed in dyads that had been living together for 2 weeks. Each rat was individually trained to move forward out of a clear Plexiglas tube (diameter, 7.5 cm; length 100 cm) over five consecutive days, with two trials per day. Each rat of the dyad learned to move forward only from one end. The size of the diameter is just sufficient to permit an adult rat to move through the tube without reversing its direction. If the rat retreated or stopped moving for a certain amount of time, it was gently pushed by touching its tail with a plastic stick. The tube was cleaned and dried between each trial with 5% ethanol to remove odor, urine or feces. After five days of training, dominance was evaluated for five consecutive days. The two rats of each dyad were handled and guided simultaneously at the opposite ends of the tube until they entered the tube and reached the middle part. The time spent in the tube was recorded until one of the two rats forced its cage mate to go backwards and exit the tube. The rat that retreated from the tube was designated as the 'loser' of that trial and was considered to be the subordinate rat, whereas the rat that won four trials or more designated as the 'winner' of the trial and was considered as the dominant rat.

The tube test protocol on mice was similar to that performed in rats with minor modifications: the dyads had been living together for one week before testing, the apparatus was of a smaller diameter and length (diameter, 3cm; length 30cm) and mice were trained over seven consecutive days, with three trials per day. The dominance was then evaluated for three consecutive days, with three trials per day. The mouse that won seven trials or more was the dominant and the loser was the subordinate mouse.

2.5 Viral downregulation of GR

Two weeks after arrival, rats were subjected to surgery for the viral downregulation of GR in the NAc wherein an adeno-associated AAV1/2 vector containing an U6-pm-GR3 shRNA-terminator-CAG-EGFP-WPRE-BGH-polyA-expression cassette was used. Control animals were injected with a scrambled shRNA construct (AAV1/2-U6-SCR shRNA-CAG-EGFP-WPRE-BGH-polyA). All viral constructs used were designed and produced by GeneDetect, New Zealand. The vector incorporated the following regulatory elements: rAVE™ construct containing EGFP, the hybrid chicken B-actin/CMV enhancer (CAG) promoter region, a cis-acting woodchuck post-transcriptional regulatory element (WPRE) and a bovine growth hormone polyadenylation sequence (BCG-polyA). A perfect match (pm) short hairpin RNA (shRNA) construct against GR, driven by U6 promoter was also incorporated. For the scrambled vector, the same backbone without the cDNA was used. Initially, the animals were anaesthetized by inhalation of isoflurane (5% oxygen-isoflurane mixture) and installed in a stereotaxic frame to avoid any head movements during the surgical procedure. To target both the core and the shell of the NAc, two injection sites were used with the following coordinates (Paxinos and Watson, 2006): 1.3 and 2.5 mm posterior to bregma, 1.0 and 1.5 mm from midline, 7.0 ventral from skull. A volume of 0.8 μ l of either GR-KD or scrambled vector (1.3×10^{12} viral genomic particles/ml) was bilaterally injected in the NAc with a constant flow rate of 0.1 μ l/min. The injectors were left in site for 5 minutes after the end of the actual injection. After removing the injectors, animals were treated with paracetamol (500 mg/700 ml H₂O, Dafalgan, Bristol-Myerts Squibb, Agen, France) via the drinking water for seven days after the surgery. The animals were allowed to recover for 6 weeks from surgery so that the maximum viral expression could be reached before the behavioral testing was started. Successful viral knockdown was verified by gene expression analysis, immunofluorescence and immunohistochemistry (see Supplementary Materials and Methods for more details).

2.6 Corticosterone analysis

Trunk blood was collected during sacrifice for basal corticosterone measurement in both rats and mice. Animals were sacrificed in the morning. Free corticosterone measurements were obtained from blood plasma samples via centrifugation and subsequent measurement using an enzymatic immunoassay kit that was performed according to manufacturer's instructions (Enzo Life Sciences, Switzerland). Levels were calculated using a standard curve method.

2.7 Statistical analysis

Data were analyzed with Student *t*-test or Mann-Whitney test, as appropriate, using the statistical package GraphPad Prism 5 (GraphPad software Inc., USA). If Levene's test for equality of variances was significant, equal variance was not assumed and the altered degree of freedom was rounded to the nearest whole number.

Dominance in the tube test was analyzed with Fisher's exact test. All bars and error bars represent the mean \pm SEM. Significance was set at $p < 0.05$, while the p -values were considered tending toward significance when $0.05 \leq p \leq 0.1$. Graphs were created using GraphPad Prism 5.

3. Results

3.1 Submissive-prone rats show reduced GR gene expression in the NAc

As reported previously (Hollis et al., 2015; van der Kooij et al., 2018), high anxious rats had a higher probability to lose a competition for a new territory when confronted with low anxious counterparts. To understand if the outcome of the social competition could be considered as a phenotypic trait, we analyzed the hierarchical behavior across numerous cohorts of high and low anxious animals. Qualitative analyses of offensive behaviors indicated that high anxious rats exhibited reduced offensive behavior both for the compound in dexaméthasone (Figure 1b; $U = 1861$, $p < 0.0001$) and individually, for each of the respective offensive behaviors (Figure 1a, b; offensive upright: $U = 2741$, $p < 0.0001$; keeping down: $U = 2308$, $p < 0.0001$; lateral threat: $U = 2912$, $p < 0.0001$). Therefore, we consider high anxious animals as submissive-prone (subP) and low anxious rats as dominant-prone (domP) animals.

We next assessed the expression levels of GR and MR genes in the NAc in an independent group of rats, which were only tested for anxiety levels. We found significantly lower GR gene expression in the NAc of subP rats compared to domP conspecifics (Figure 1c; $t_7 = 2.93$, $p < 0.05$). In contrast, MR expression was similar for both groups (Figure 1d; $t_7 = 0.45$, $p = 0.67$). Interestingly, basal corticosterone levels were higher in subP rats than in domP animals (Figure S1).

3.2 Downregulation of the GR in the NAc modifies spontaneous behaviors in novel environments

In order to investigate whether GR in the NAc plays a role in social competition, we injected an adeno-associated virus downregulating GR (GR-KD) or, in the control group, a virus expressing a scrambled construct (SCR) into the NAc. Immunofluorescence analyses confirmed that the virus was mainly expressed in the medial part of the NAc core and shell (Figure 2a). Knockdown efficiency in the NAc was then confirmed through qRT-PCR quantification of GR mRNA levels (Figure 2b; $U = 4.00$, $p < 0.05$) and by immunostaining (Figure 2c). Six weeks after the virus injection, anxiety-like and exploratory behaviors were assessed in the OF and NOR tests. In the OF test, GR-KD rats spent a higher percentage of time in the center (Figure 3b; $U = 44.00$, $p < 0.05$) and in the intermediate zone (Figure 3c; $U = 31.00$, $p < 0.01$) and less time in the wall area (Figure 3d; $t_{25} = 3.10$, $p < 0.01$) than SCR rats. The distance traveled during the test was significantly longer in GR-KD animals (Figure 3e; $t_{25} = 3.66$, $p < 0.01$). Similarly, in the NOR test, GR-KD rats spent more time in the center (Figure 3f; $U = 44.00$, $p < 0.05$) but less time in the wall area (Figure 3h; $t_{25} = 2.44$, $p < 0.05$) than

SCR animals. No significant difference was found in the time spent in the intermediate zone (Figure 3g; $U = 58.00$, $p = 0.12$). Moreover, there was a trend for GR-KD rats to move greater distance than SCR-infused controls (Figure 3i; $t_{25} = 1.83$, $p = 0.08$). Finally, GR-KD rats spent more time sniffing the novel object than SCR conspecifics (Figure 3j; $U = 47.00$, $p < 0.05$).

3.3 Downregulation of the GR in the NAc promotes social dominance

Animals were matched for body weight and placed together to cohabitate in a new cage in dyads, involving one animal from each group (*i.e.*, GR-KD and SCR rats). Two weeks after the beginning of their cohabitation they underwent the social confrontation tube test (Figure 4a). Social rank was considered stable when rats' performance yielded the same rank for four consecutive days (see Figure 4b for an example from a single cage, Figure 4c for the average of the 12 cages). GR-KD rats had a higher number of winning trials, indicating that they exhibited more dominance than SCR animals (Figure 4d; Fisher's exact test, $p < 0.05$). In the winning trials, the latency to push the opponent out of the tube was similar for both groups (Figure 4e; $U = 12.00$, $p = 0.52$). No group difference in basal corticosterone levels was detected (Figure 4f; $U = 142.00$, $p = 0.73$).

3.4 GR gene deletion in dopaminoceptive neurons promotes social dominance in mice

Next, we assessed whether the GR knockout specifically in dopaminoceptive neurons affects the emerging social status in mouse dyads. To this end, dyads constituted by one control and one GR^{D1Cre} mice were formed. One week afterwards, the emerged social hierarchy was tested with the social confrontation tube test (Figure 5b). We performed two replication experiments (see figure S4 for the detailed results of each experiment), and data presented here are pooled. We considered social rank as stable when mice performance yielded the same rank for more than seven consecutive trials (see Figure 5c for an example from a single cage, Figure 5d for the average of all tested pairs). Note that the threshold is different from the one in rats, according to a protocol developed in our lab on the model described by Wang and colleagues (Wang et al., 2011). GR^{D1Cre} mice won the tube contest more times and, therefore, were considered to be more dominant than controls (Figure 5e; Fisher's exact test, $p < 0.001$). In the winning trials, there were no group differences in the latency to push the opponent out of the tube (Figure 5f; $U = 953.50$, $p = 0.67$). Basal corticosterone levels were similar between groups (Figure 5g; $U = 41.50$, $p = 0.22$).

4. Discussion

Stress and glucocorticoids have been shown to be important modulators for the long-term establishment of social hierarchies -specifically, for social subordination- in rodents (Cordero and Sandi, 2007; Timmer and Sandi, 2010; Weger et al., 2018). However, these studies have not addressed whether stress or glucocorticoids modulate social dominance via the GR or the MR, nor where in the brain these effects occur. In this study, we detected decreased gene expression of GR, but not MR, in the NAc of high anxious animals that are more prone to lose a social competition and become subordinate. Thus, we investigated the role of GR for social dominance. We observed that knocking down GR in the NAc led to decreased anxiety and made rats more prone to win the contests in the tube test. Furthermore, a similar result was found in another model in which GR is inactivated within dopaminoceptive neurons including the NAc. Indeed, GR^{D1Cre} mice exhibited more dominant behavior than wild-type mice in the tube test. Overall, our results highlight GR in the NAc and in dopaminoceptive neurons as an important regulator for social rank attainment. Our observations are in line with previous studies reporting a prominent role of the NAc in the development and/or expression of social dominance in rodents (Anstrom et al., 2009; Beiderbeck et al., 2012; Fantin and Bottecchia, 1984; Hollis et al., 2015; Puciklowski et al., 1988). Recently, our laboratory has shown that the social competition for a new territory between outbred Wistar rats leads to NAc activation, and that transient pharmacological inhibition of the NAc with the GABA_A agonist muscimol results in reduced social competence (Hollis et al., 2015). Similarly, neuroimaging studies in humans found NAc activation under tasks involving manipulations of social status (Bouc and Pessiglione, 2013; Ly et al., 2011) or social competition (Zink et al., 2008). Moreover, the NAc has been described as a key player in the expression of motivated behavior (Salamone et al., 2015; Salamone and Correa, 2012), that has been associated with social dominance (Davis et al., 2009; Kunkel and Wang, 2018). However, we did not detect any differences in the time to push the opponent out of the tube between the genotypes during the winning trials in the tube test, we can exclude that *a priori* differences in motivation lead to the herein detected changes in social dominance.

Dopamine is well-known for modulating appetitive and aversive motivational processes through binding to D1 or D2 receptors in the NAc (Robbins and Everitt, 2007; Salamone et al., 2015; Salamone and Correa, 2012). A dyadic competition engages D1-containing neurons in the NAc of rats (Hollis et al., 2015), while antagonizing D1 receptors in this brain region abolishes the animals' chances to become dominant (van der Kooij et al., 2018). These data strongly support a key role of dopamine signaling, more specifically within the NAc in the establishment of social hierarchies. Interestingly, glucocorticoids can stimulate dopamine release in the NAc (Barrot et al., 2000; Pier Vincenzo Piazza et al., 1996; P. V. Piazza et al., 1996). This effect is probably not due to a direct action of glucocorticoids on dopamine neurons in the ventral tegmental area (VTA) but may indirectly through a feedback from the NAc to the VTA. Indeed, whereas GR gene inactivation has no effect on dopamine neurons spontaneous firing within the VTA, GR gene inactivation in the entire brain or in dopaminoceptive neurons (GR^{D1Cre} mice) decrease dopamine neurons spontaneous firing (Ambroggi et

al., 2009; Parnaudeau et al., 2014). In addition, while repeated social defeat is known to induce a long-term increase of dopaminergic activity, that effect is abolished in GR^{D1Cre} mice (Barik et al., 2013). It is of note that in this mouse model, D1-expressing but also a large part of D2-expressing neurons is recombined (Barik et al., 2013). This precludes a direct comparison with the pharmacological approach using D1 receptors and will require to refine molecular genetics approaches to specifically pinpoint the role of the different NAc cell populations in the observed phenotype. The combination of our results in this model along with the ones obtained in the NAc GR knockdown experiment in rat however strengthen the idea that GR within this brain region might modulate social hierarchy through an effect on the mesolimbic dopamine pathway activity.

Another interesting observation in our study was that the knockdown of GR in the NAc not only promoted dominance, but also decreased anxiety levels in these animals compared to their respective controls. We previously highlighted a link between anxiety and social dominance, with low anxious animals exhibiting greater offensive behaviors than high anxious counterparts (Hollis et al., 2015) similar to those levels achieved by pharmacological reduction of anxiety using diazepam (van der Kooij et al., 2018). Interestingly, low anxiety has also been previously linked with higher intermale levels of aggression in a rat model selected for anxiety extremes (Veenema et al., 2007). While the social competition described here does not equate to aggression, our findings are in line with the literature highlighting anxiety as a crucial factor for social competition and social status in both rodents (Hollis et al., 2015; Larrieu et al., 2017; van der Kooij et al., 2018) and humans (Gilbert et al., 2009; Goette et al., 2015).

The fact that we detected lower GR mRNA levels in submissive-prone rats compared to dominant-prone rats, but GR downregulation in the NAc led to reduced anxiety and higher social rank, might appear conflicting at a first glance. However, we should mention that in the first experiment, rats were selected according to their trait anxiety. In the GR downregulation experiment, we counterbalanced the anxiety levels in GR-KD and SCR rats, which led to equal chances to win or lose the social encounter, at least before the viral infusion. Interestingly, previous work has shown that animals bred for high anxiety exhibited HPA axis hyperactivity at baseline and after exposure to stress (Landgraf et al., 1999). Consistent with this finding, we detected greater levels of corticosterone in high anxious, subP rats than in low anxious, domP animals at basal state. The reduced GR expression in the NAc of high anxious, subP rats might therefore respond to a down-regulation induced by their higher glucocorticoid levels, suggesting that the observed impact on social dominance may depend on glucocorticoid signaling rather than on GR expression itself. Another support in the hypothesis that the balance of corticosterone and its receptor is important is brought by the significant lower expression in the NAc of a downstream target, *i.e.* the FK506 binding protein 5 (FKBP5) gene, in subP rats compared to domP animals and its positive correlation with GR gene expression (Figure S2). However, SGK-1 gene expression did not differ between groups. Interestingly, corticosterone levels were similar between GR-KD and SCR rats and between control and GR^{D1Cre} mice. No significant difference in either the FKBP5 or SGK-1 gene expression or their correlations with GR gene expression was found in GR-KD rats compared to SCR animals.

In conclusion, we highlight GR in the NAc and dopaminoceptive neurons, respectively, as important players in the establishment of social rank in rodents. In order to further strengthening the specific role of accumbal GR on these processes, future studies should genetically target GR expression in dopaminoceptive neurons in the NAc. To date, our study represents a critical step forward on the understanding of the neurobiological mechanisms that regulate the attainment of social rank and may open new prospects for the advancement of preventive therapeutic approaches to psychiatric disorders characterized by aberrant social traits.

Author contributions

Conceived and designed the experiments: AP, FT and CS. Performed the experiments: AP, MW, AB, IZ, FH, TL, DB, and SP. Provided technical support: JG and OZ. Analyzed the data: AP, AB, IZ, FH and SP. Wrote the manuscript: AP, MW, SP, FT and CS. Obtained funding and supervised the study: FT and CS. All authors have approved the final version of the manuscript.

Role of funding sources

This project has been supported by grants from the Swiss National Science Foundation [31003A-152614 and -176206; NCCR Synapsy (51NF40-158776 and – 185897)], the European Union's Seventh Framework Program for research, technological development and demonstration under grant agreement no. 603016 (MATRICS), and intramural funding from EPFL to CS. MW was supported by a Marie Curie Intra-European Fellowship for Career Development (H2020-MSCA-IF-2016; EU grant No. 748051). IZ was supported by an EMBO long-term fellowship (ALTF 1537-2015), co-funded by Marie Curie actions (LTFCOFUND2013, GA-2013-609409). This work was also supported by the French Agence Nationale de la Recherche (ANR3053NEUR31438301 and ANR-14-CE35-0029-01), by a Sorbonne University grant (Emergence), the Labex BioPsy, and the Foundation for Medical Research (FRM Equipe grant) to SP and FT. The funding sources had no additional role in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report or in the decision to submit the paper for publication. This paper reflects only the authors' views and the European Union is not liable for any use that may be made of the information contained therein.

Conflict of interest

We declare no conflict of interest.

Acknowledgements

We would like to thank the groups of Prof. Carmen Sandi and Prof. François Tronche for their excellent technical assistance. We would also like to thank the caretakers from the EPFL Centre de PhénoGénomique (CPG) and the animal facilities of the NPS and IBPS.

5. Figures

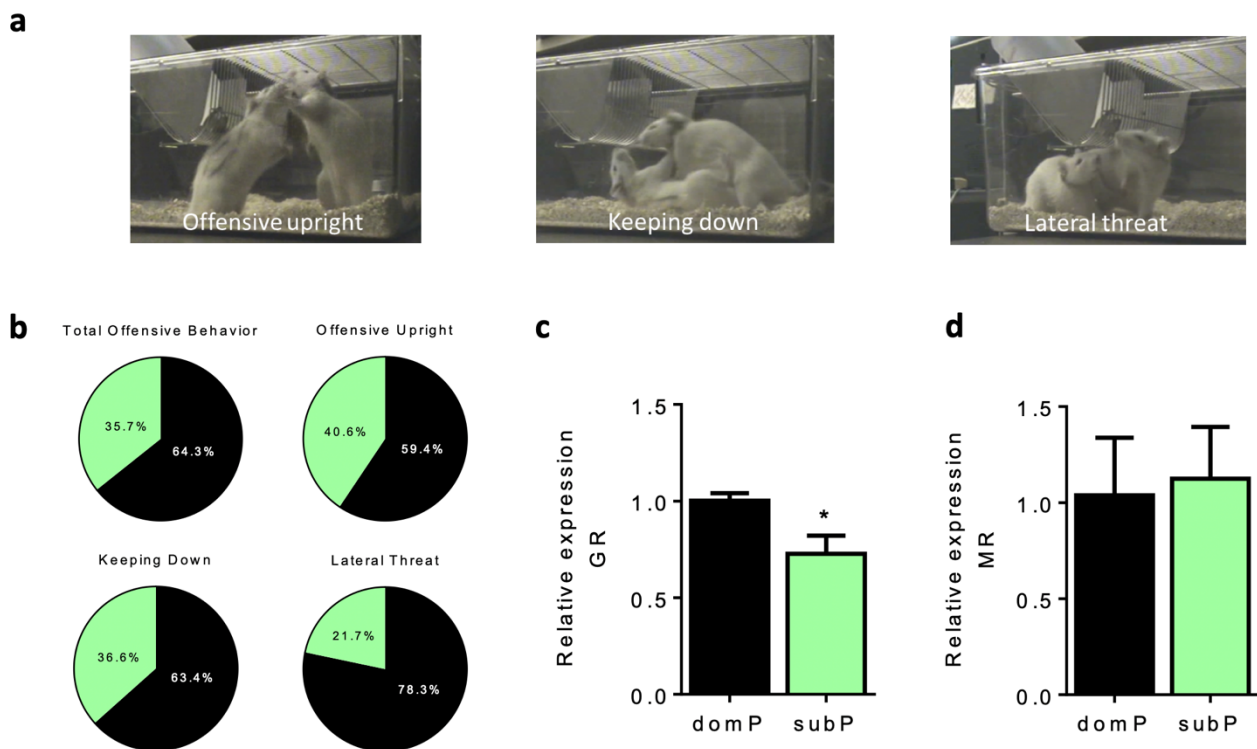


Figure 1. Characterization of dominant and submissive-prone rats in behavior and gene expression.

Example of rats illustrating the three dominant postures considered in the social hierarchy test: offensive upright, keeping down and lateral threat (**a**). High anxious (HA) rats exhibited lower percentage of total offensive behavior, offensive upright, keeping down and lateral threat in a social hierarchy test than low anxious (LA) animals (**b**). GR expression analysis in the nucleus accumbens (NAc) revealed lower expression levels in submissive-prone (subP) rats in comparison to dominant-prone (domP) animals (**c**). The mRNA levels of MR were similar between groups. N: LA/domP rats = 97 (b) or 4-5 (c, d) and HA/subP rats = 97 (b) or 4-5 (c-d). * $p < 0.05$, vs domP. Results are expressed as mean \pm SEM.

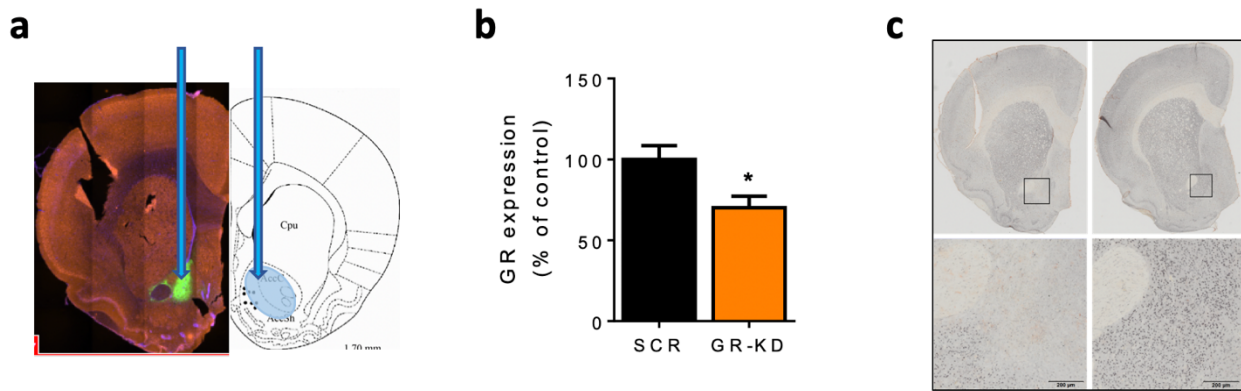


Figure 2. Verification of viral GR downregulation in the NAc.

Targeted area in the NAc and GFP localization with 4x magnification of the NAc are shown in **(a)**. GR mRNA expression in the NAc was decreased in rats injected with the AAV-U6-shGR virus (GR-KD) compared to scrambled (SCR)-infused rats **(b)**. DAB immunohistochemistry (40x magnification) further confirmed the downregulation of GR in the NAc in GR-KD animals (left panel) compared with SCR rats (right panel) **(c)**. *N*: SCR = 6; GR-KD = 6. * $p < 0.05$, vs SCR. Results are expressed as mean \pm SEM.

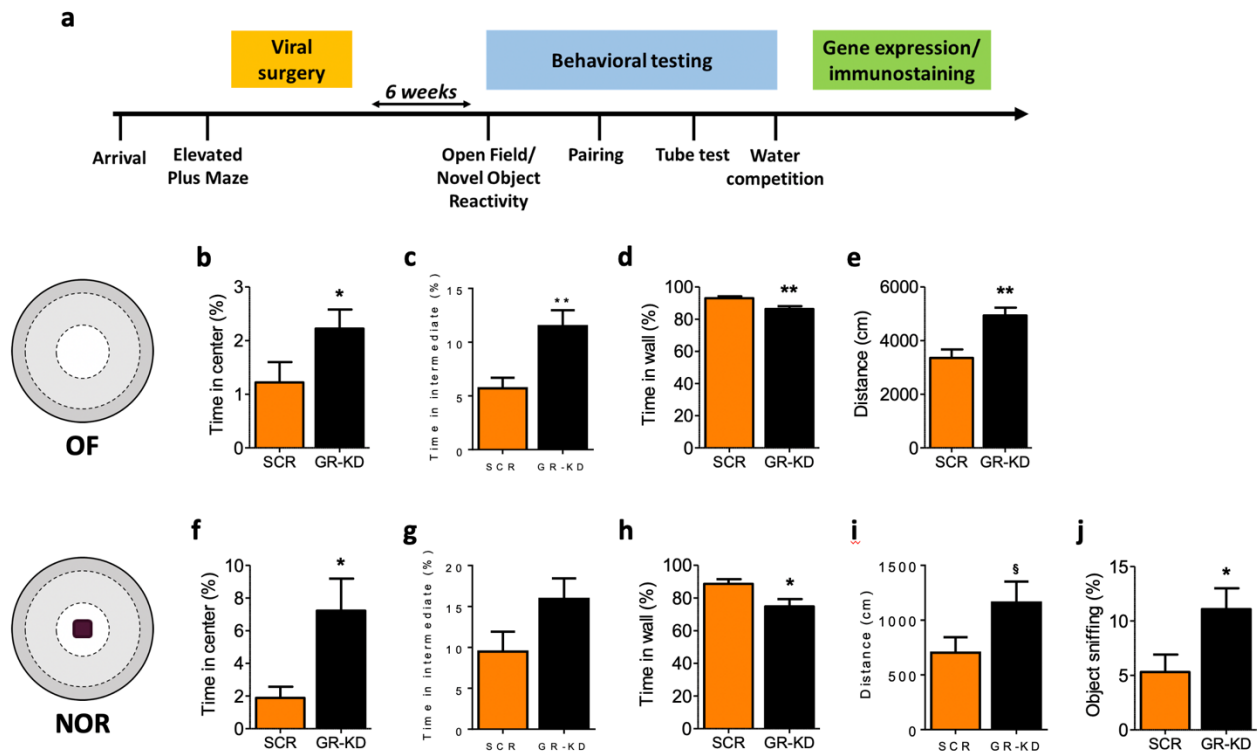


Figure 3. GR knockdown in the NAc reduces anxiety-like behavior in the open field and novel object reactivity test.

Experimental design (**a**). GR-KD rats spent more time in the center (**b**) and the intermediate zone (**c**) of the open field (OF) and reduced time in the wall zone (**d**) compared to SCR animals. The distance traveled was higher in GR-KD rats (**e**). Similarly, GR-KD rats spent more time in the center when a novel object was presented (NOR) (**f**) and less time in the wall zone (**h**) than SCR animals. No significant difference was found in the time spent in the intermediate zone (**g**). The distance moved tended to be higher in GR-KD rats when the object was present (**i**). Furthermore, GR-KD animals spent more time sniffing the object than SCR rats (**j**). *N*: SCR = 12; GR-KD = 14-15. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, § $p < 0.1$, vs SCR. Results are expressed as mean \pm SEM.

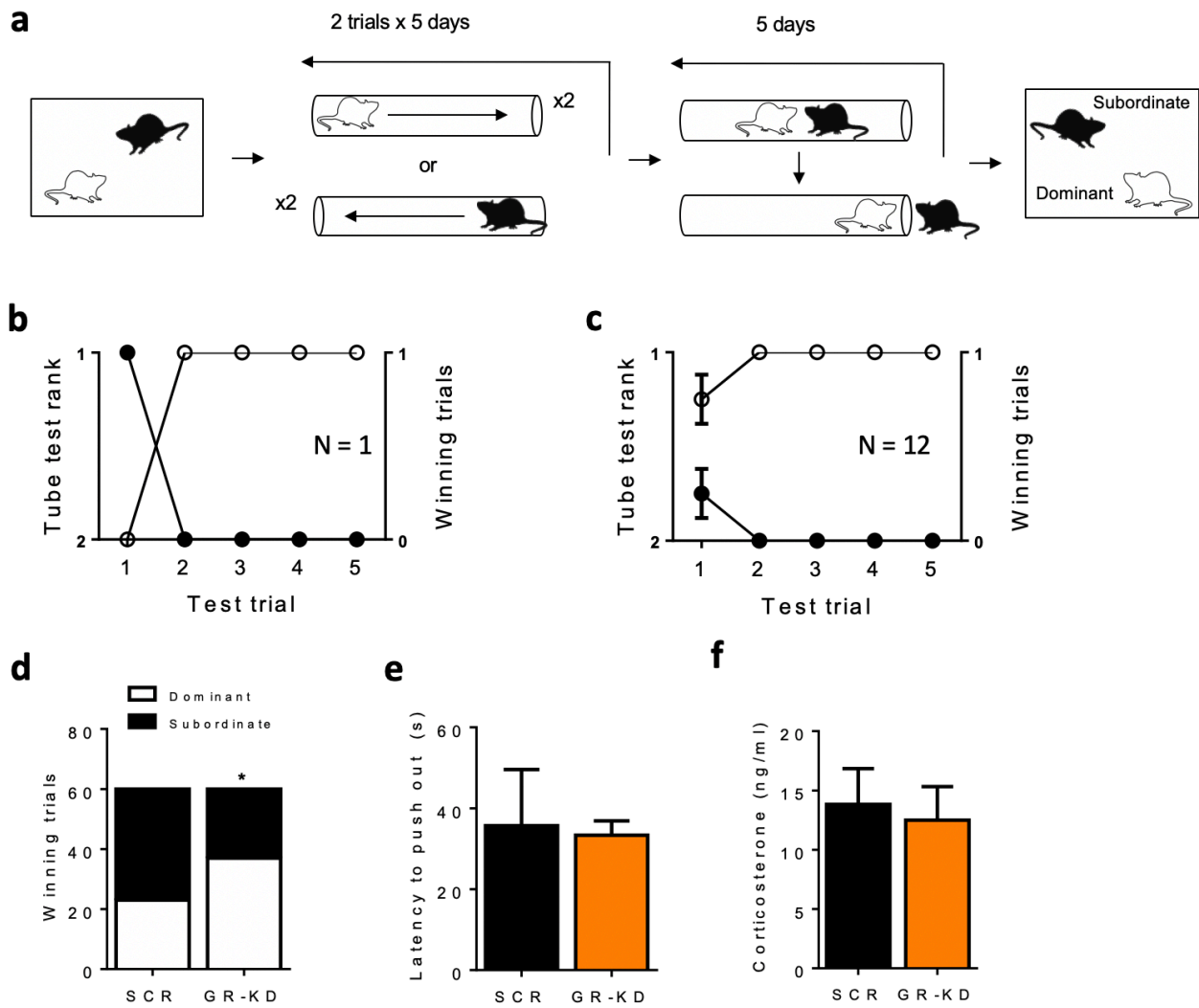


Figure 4. GR knockdown in the NAc enhances social rank attainment in a dyadic hierarchy in rats.

Following dyadic cohabitation of a GR-KD and a SCR-infused rats for two weeks, each dyad of rats was tested for dominance using the social confrontation tube test (a). Example of one cage representing the rank and winning trials as function of tube test trials (b). Summary for twelve cages over the 5-day test trials (c). GR-KD rats had a higher number of winning trials than SCR animals (d). The latency to push the opponent out of the tube was similar between groups (e). Basal corticosterone measurement at sacrifice was not significantly different between groups (f) N : SCR = 12, GR-KD = 12. $*p < 0.05$, vs SCR. Results are expressed as mean \pm SEM.

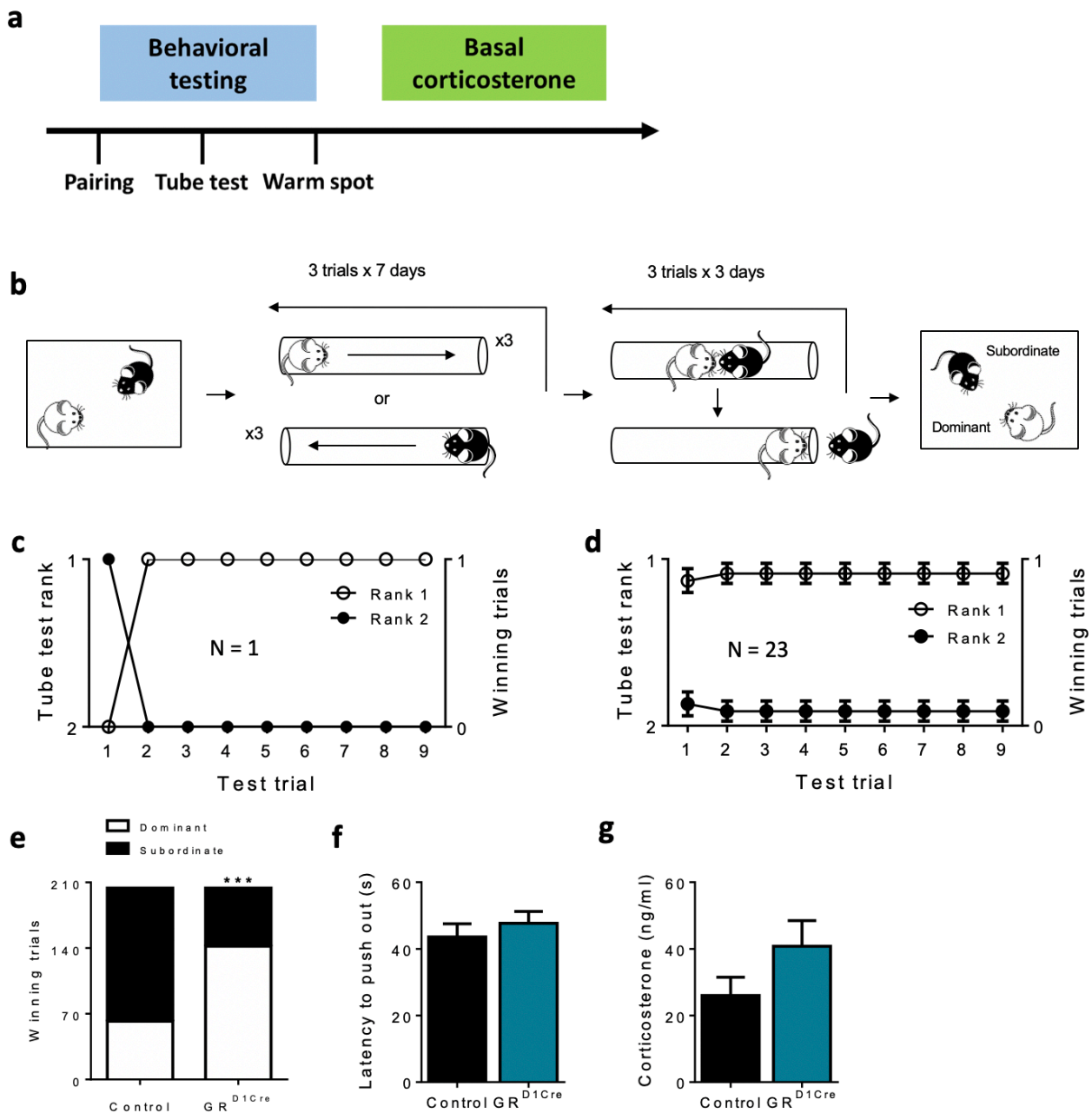


Figure 5. Impact of GR gene inactivation in dopaminergic neurons on social rank attainment in a dyadic hierarchy.

Experimental design (a). Following cohabitation of a dyad consisting of a control and a GR^{D1Cre} mouse for one week, each dyad of mice was tested for dominance using the social confrontation tube test (b). Example of one cage representing the rank and winning trials as function of tube test trials (c). Summary for 23 cages over the 3-day test trials (d). GR^{D1Cre} mice had a higher number of winning trials than control animals (e). The latency to push the opponent out of the tube however did not differ (f). Finally, basal corticosterone levels measured at sacrifice were similar between groups (g). N: Control = 23 (e) or 11 (f, g), GR^{D1Cre} = 23 (e) or 11 (f, g). ****p* < 0.001, vs control. Results are expressed as mean ± SEM.

Supplementary information

Supplementary Material and Methods

Elevated plus maze test

Rats were tested for anxiety-like behavior in the elevated plus maze (Pellow and File, 1986). Light levels were maintained at 14-16 lux on the open arms and 5-7 lux in the closed arms. At the start of the test, the animal was placed on the central platform facing a closed arm and allowed to explore the maze for five minutes. In between animals, the apparatus was cleaned with 5% ethanol solution and dried thoroughly between each animal. Behavior was monitored using a ceiling-mounted video camera and analyzed with a computerized tracking system (Ethovision 9, Noldus IT, Netherlands). The time spent in the open and closed arms and distance moved were automatically recorded. Depending on the amount of time spent on the open arms, animals were classified as high (HA, $\leq 5\%$ open arm duration) or low anxious (LA, $\geq 20\%$ open arm duration) and selected for the experimental procedure (Hollis et al., 2015).

Gene expression analysis, immunofluorescence and immunohistochemistry

Rats were decapitated under basal conditions. After decapitation, brains were snap frozen in isopentane at -45°C and stored at -80°C . They were then sectioned using a cryostat and $200\ \mu\text{m}$ thick slices were mounted on slides in order to punch and remove the nucleus accumbens (NAc), with a tissue puncher of 1 mm. The tissue punches were collected in RNase-free tubes. Total RNA from the Nac was isolated using the RNAqueous Micro kit (Ambion, Life Technologies, USA), and complementary DNA was synthesized using the qScript cDNA Mastermix kit (Quanta Biosciences, USA) according to supplier's recommendations. For real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR), reactions were performed in triplicate using SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems, Life Technologies, USA) in an ABI Prism 7900 Sequence Detection system (Applied Biosystems, Singapore). Two genes were used as internal controls: actin gamma 1 (ActG1) and eukaryotic elongation factor 1 (EEF1). We analyzed the expression of the glucocorticoid receptor (GR) and the mineralocorticoid receptor (MR). Primers for the genes of interest were designed using the Assay Design Center software from Roche Applied Science (Table S1). Gene expression was analyzed with using the Pfaffl method (Pfaffl MW, A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR), and normalized against the geometric mean of the expression of the internal controls.

Gene	Full name	Forward primer (5'-3')	Reverse primer (5'-3')	RefSeq (NCBI)
EEF1	Eukaryotic translation elongation factor 1	tgtggtggaatcgacaaaag	cccaggcactactgaaggag	NM_175838.1
ActG1	Actin gamma 1	tagttcatgtggctcggtca	gctggggactgactgacttt	NM_001127449.1
GR	Glucocorticoid receptor	aaagcttctggactccatgc	tcaataactcatggtcttaccaaaa	NM_012576.2
MR	Mineralocorticoid receptor	caagctggcatgaacttagga	tcctctggaggcctttt	NM_013131.1

Table S1. Primer sequences for real-time qPCR.

In the GR knockdown experiment, one brain hemisphere was used for gene expression analysis. The second hemisphere was fixed in PFA 4% for 48 hours before being cryoprotected in 30% sucrose solution and frozen at -80°C. Subseries of coronal sections (30 μ m thick), including the nucleus accumbens, were cut on a cryostat and processed for immunofluorescence or immunohistochemistry. In order to validate the viral delivery, free-floating sections were double labeled for GR, DAPI and the green-fluorescent protein (GFP) expressed by the virus. The floating sections were rinsed briefly with PBS containing 0.5% Triton X-100 (Sigma-Aldrich), blocked for 1.5 hours in PBS containing 0.5% Triton X-100 and 5% normal donkey serum (Jackson ImmunoResearch), and then incubated overnight at 4°C with rabbit anti-GR (Santa Cruz, M-20, 1:1000). The sections were washed in PBS and incubated for 2 hours at room temperature with the secondary antibody: donkey-anti-rabbit IgG Alexa 568 conjugate (Life Technologies, A10042, 1:800). After washing in PBS, the sections were incubated 10 minutes in DAPI (Sigma, 1:10000), rinsed and mounted with Fluoromount-G (Southern Biotech). Images were captured with an Olympus Slide Scanner VS120-L100 using a 20x objective. Efficiency of virally-mediated GR knockdown was tested by DAB immunohistochemistry. After incubation in 0.3% H₂O₂/PBS to block endogenous peroxidases, the free-floating sections were blocked in 10% donkey serum/PBS containing 0.2% Triton X-100 (PBS-T) and incubated overnight with the primary antibody against GR (Santa Cruz, M-20, 1:500) at 4°C. Sections were rinsed in PBS-T and then incubated with the secondary antibody (biotinylated anti-rabbit IgG, Vector Laboratories USA, 1:1000) for 2 hours. Afterwards, sections were treated using an ABC kit (Vectastain ABC Kit, Vector Laboratories, USA) followed by further washes in PBS until color development using 3,3'-diaminobenzidine (DAB substrate kit for peroxidase, Vector Laboratories). Images were taken with the Olympus Slide Scanner VS120-L100 using a 40x objective. Two animals injected with the scrambled construct were excluded from the analysis due to a wrong localization of the virus as indicated by immunofluorescence.

Supplementary Results

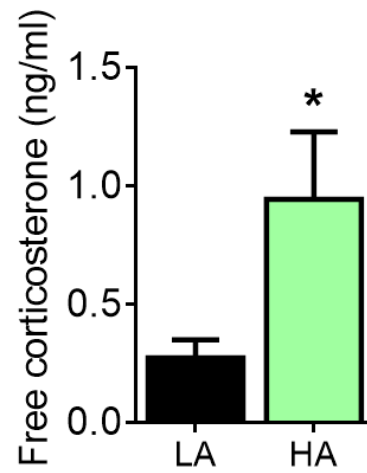


Figure S1. High anxious rats exhibit higher levels of basal corticosterone than low anxious counterparts.

High anxious (HA; equivalent to submissive-prone, subP) rats had increased corticosterone at baseline compared to low anxious (LA; equivalent to dominant-prone, domP) conspecifics ($U = 9.50, p < 0.05$). N : LA = 7, HA = 8. * $p < 0.05$, vs SCR. Results are expressed as mean \pm SEM.

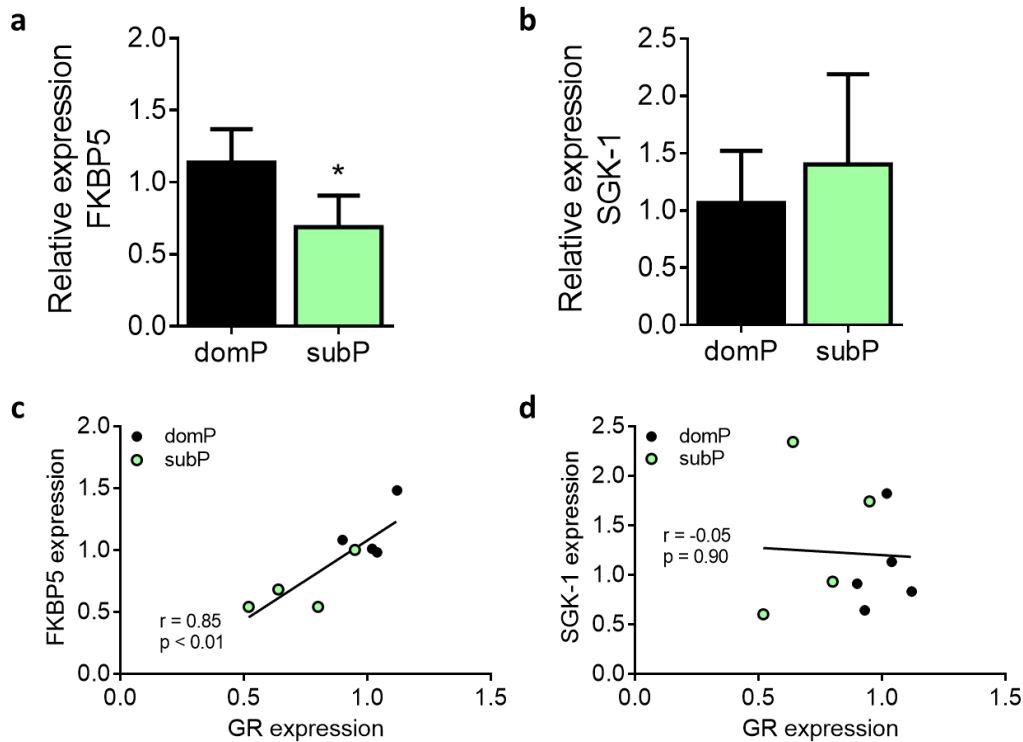


Figure S2. FKBP5 and SGK-1 genes expression analysis in the nucleus accumbens of dominant and submissive-prone rats.

Genes expression analysis in the nucleus accumbens (NAc) revealed lower expression levels of FKBP5 in submissive-prone (subP) rats in comparison to dominant-prone (domP) animals ($t_6 = 2.82$, $p < 0.05$) (a). No significant difference between groups was observed in SGK-1 gene expression ($t_7 = 0.81$, $p = 0.44$) (b). A significant positive correlation was found between the expression of FKBP5 and GR genes ($r_8 = 0.85$, $p < 0.01$) (c) but not between SGK-1 and GR ($r_9 = 0.05$, $p = 0.90$) (d). N: domP = 4-5, subP = 4. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, vs domP. Results are expressed as mean \pm SEM.

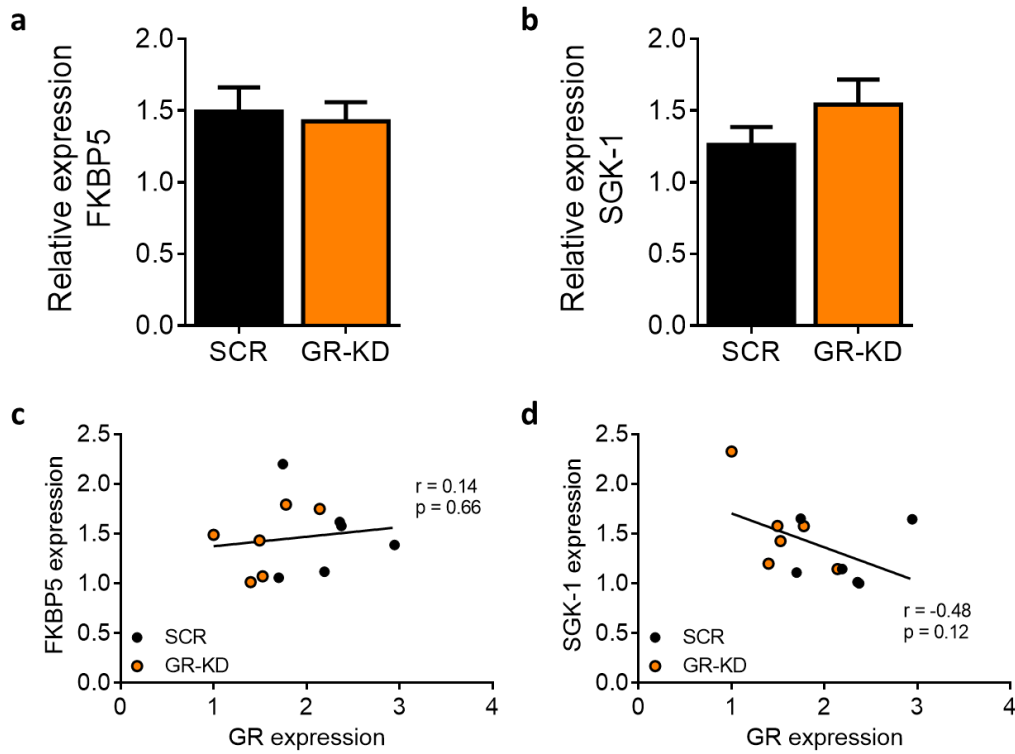


Figure S3. FKBP5 and SGK-1 genes expression analysis in the nucleus accumbens following GR knockdown in the nucleus accumbens in rats.

Genes expression analysis in the NAc did not reveal significant difference between groups in FKBP5 ($U = 17.00$, $p = 0.90$) (a) or SGK-1 gene expression ($U = 11.00$, $p = 0.30$) (b). No significant correlations were found between the expression of FKBP5 and GR genes ($r_{12} = 0.14$, $p = 0.66$) (c) or between SGK-1 and GR genes ($r_{12} = 0.05$, $p = 0.12$) (d). N: SCR = 6, GR-KD = 6. Results are expressed as mean \pm SEM.

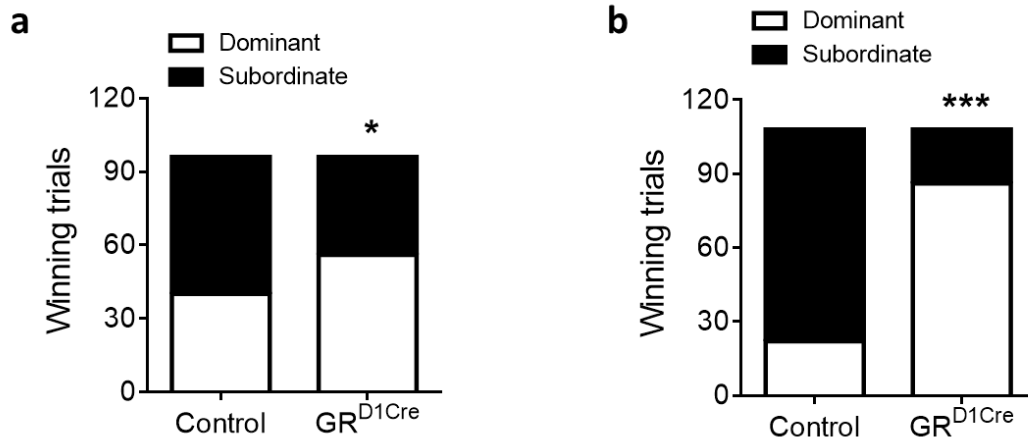


Figure S4. Tube test analysis from two different experiments.

GR^{D1Cre} mice showed higher number of winning trials than control animals (Fisher's exact test, $p < 0.05$) (**a**), which has been replicated a second time in an independent experiment (Fisher's exact test, $p < 0.001$) (**b**). N: First experiment: control = 11, GR^{D1Cre} = 11; second experiment: control = 12, GR^{D1Cre} = 12. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, vs control. Results are expressed as mean \pm SEM.

References

- Allan, S., Gilbert, P., 1997. Submissive behaviour and psychopathology - Allan - 2011 - British Journal of Clinical Psychology - Wiley Online Library 36, 467–88.
- Ambroggi, F., Turiault, M., Milet, A., Deroche-Gamonet, V., Parnaudeau, S., Balado, E., Barik, J., van der Veen, R., Maroteaux, G., Lemberger, T., Schütz, G., Lazar, M., Marinelli, M., Piazza, P.V., Tronche, F., 2009. Stress and addiction: glucocorticoid receptor in dopaminergic neurons facilitates cocaine seeking. *Nat. Neurosci.* 12, 247–249. <https://doi.org/10.1038/nn.2282>
- Anstrom, K.K., Miczek, K.A., Budygin, E.A., 2009. Increased phasic dopamine signaling in the mesolimbic pathway during social defeat in rats. *Neuroscience* 161, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.03.023>
- Barik, J., Marti, F., Morel, C., Fernandez, S.P., Lanteri, C., Godeheu, G., Tassin, J.-P., Mombereau, C., Faure, P., Tronche, F., 2013. Chronic Stress Triggers Social Aversion via Glucocorticoid Receptor in Dopaminergic Neurons. *Science* 339, 332–335. <https://doi.org/10.1126/science.1226767>
- Barrot, M., Marinelli, M., Abrous, D.N., Rougé-Pont, F., Le Moal, M., Piazza, P.V., 2000. The dopaminergic hyper-responsiveness of the shell of the nucleus accumbens is hormone-dependent. *Eur. J. Neurosci.* 12, 973–979. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00996.x>
- Beiderbeck, D.I., Reber, S.O., Havasi, A., Bredewold, R., Veenema, A.H., Neumann, I.D., 2012. High and abnormal forms of aggression in rats with extremes in trait anxiety – Involvement of the dopamine system in the nucleus accumbens. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1969–1980. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.04.011>
- Blanchard, R.J., Flannelly, K.J., Blanchard, D.C., 1988. Life-span studies of dominance and aggression in established colonies of laboratory rats. *Physiol. Behav.* 43, 1–7. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(88\)90089-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(88)90089-3)
- Bouc, R.L., Pessiglione, M., 2013. Imaging Social Motivation: Distinct Brain Mechanisms Drive Effort Production during Collaboration versus Competition. *J. Neurosci.* 33, 15894–15902. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0143-13.2013>
- Bronson, F.H., Eleftheriou, B.E., 1965. Adrenal Response to Fighting in Mice: Separation of Physical and Psychological Causes. *Science* 147, 627–628. <https://doi.org/10.1126/science.147.3658.627>
- Broom, M., 2002. A Unified Model of Dominance Hierarchy Formation and Maintenance. *J. Theor. Biol.* 219, 63–72. <https://doi.org/10.1006/jtbi.2002.3109>
- Chester, D.S., DeWall, C.N., 2016. The pleasure of revenge: retaliatory aggression arises from a neural imbalance toward reward. - PubMed - NCBI. *Soc Cogn Affect Neurosci* 11, 1173–1182. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv082>
- Cordero, M.I., Sandi, C., 2007. Stress amplifies memory for social hierarchy. *Front. Neurosci.* 1, 1. <https://doi.org/10.3389/neuro.01/1.1.013.2007>
- Davis, J.F., Krause, E.G., Melhorn, S.J., Sakai, R.R., Benoit, S.C., 2009. Dominant rats are natural risk takers and display increased motivation for food reward. *Neuroscience* 162, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.04.039>
- Fantin, G., Bottechia, D., 1984. Effect of nucleus accumbens destruction in rat. *Experientia* 40, 573–575.
- Ghosal, S., Sandi, C., van der Kooij, M.A., 2019. Neuropharmacology of the mesolimbic system and associated circuits on social hierarchies. *Neuropharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.01.013>
- Gilbert, P., McEwan, K., Bellew, R., Mills, A., Gale, C., 2009. The dark side of competition: How competitive behaviour and striving to avoid inferiority are linked to depression, anxiety, stress and self-harm. *Psychol. Psychother. Theory Res. Pract.* 82, 123–136. <https://doi.org/10.1348/147608308X379806>
- Goette, L., Bendahan, S., Thoresen, J., Hollis, F., Sandi, C., 2015. Stress pulls us apart: Anxiety leads to differences in competitive confidence under stress. *Psychoneuroendocrinology* 54, 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.019>
- Hollis, F., van der Kooij, M.A., Zanoletti, O., Lozano, L., Cantó, C., Sandi, C., 2015. Mitochondrial function in the brain links anxiety with social subordination. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 15486–15491. <https://doi.org/10.1073/pnas.1512653112>
- Kohl, C., Riccio, O., Grosse, J., Zanoletti, O., Fournier, C., Schmidt, M. V., Sandi, C., 2013. Hippocampal Neuroligin-2 Overexpression Leads to Reduced Aggression and Inhibited Novelty Reactivity in Rats. *PLoS ONE* 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056871>
- Koolhaas, J.M., Schuurman, T., Wiepkema, P.R., 1980. The organization of intraspecific agonistic behaviour in the rat - ScienceDirect. *Prog. Neurobiol.* 15, 247–68.

- Kunkel, T., Wang, H., 2018. Socially dominant mice in C57BL6 background show increased social motivation. *Behav. Brain Res.* 336, 173–176. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.08.038>
- Landgraf, R., Wigger, A., Holsboer, F., Neumann, I.D., 1999. Hyper-reactive hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in rats bred for high anxiety-related behaviour. *J. Neuroendocrinol.* 11, 405–407.
- Larrieu, T., Cherix, A., Duque, A., Rodrigues, J., Lei, H., Gruetter, R., Sandi, C., 2017. Hierarchical Status Predicts Behavioral Vulnerability and Nucleus Accumbens Metabolic Profile Following Chronic Social Defeat Stress. *Curr. Biol.* 27, 2202–2210.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.06.027>
- Lemberger, T., Parlato, R., Dassel, D., Westphal, M., Casanova, E., Turiault, M., Tronche, F., Schiffmann, S.N., Schütz, G., 2007. Expression of Cre recombinase in dopaminergic neurons. *BMC Neurosci.* 8, 4. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-8-4>
- Ly, M., Haynes, M.R., Barter, J.W., Weinberger, D.R., Zink, C.F., 2011. Subjective Socioeconomic Status Predicts Human Ventral Striatal Responses to Social Status Information. *Curr. Biol.* 21, 794–797. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.03.050>
- Parnaudeau, S., Dongelmans, M., Turiault, M., Ambroggi, F., Delbes, A.-S., Cansell, C., Luquet, S., Piazza, P.-V., Tronche, F., Barik, J., 2014. Glucocorticoid receptor gene inactivation in dopamine-innervated areas selectively decreases behavioral responses to amphetamine. *Front. Behav. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00035>
- Paxinos, G., Watson, C., 2006. *The rat brain in stereotaxic coordinates: hard cover edition* (Academic Press). Academic Press.
- Piazza, Pier Vincenzo, Barrot, M., Rougé-Pont, F., Marinelli, M., Maccari, S., Abrous, D.N., Simon, H., Le Moal, M., 1996. Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93, 15445–15450.
- Piazza, P. V., Rougé-Pont, F., Deroche, V., Maccari, S., Simon, H., Le Moal, M., 1996. Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 8716–8720.
- Pucikowski, O., Trzaskowska, E., Kostowski, W., Wośko, W., 1988. Inhibition of affective aggression and dominance in rats after thyrotropin-releasing hormone (TRH) microinjection into the nucleus accumbens. *Peptides* 9, 539–543. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(88\)90161-1](https://doi.org/10.1016/0196-9781(88)90161-1)
- Robbins, T.W., Everitt, B.J., 2007. A role for mesencephalic dopamine in activation: commentary on Berridge (2006). *Psychopharmacology (Berl.)* 191, 433–437. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0528-7>
- Salamone, J.D., Correa, M., 2012. The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. *Neuron* 76, 470–485. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.021>
- Salamone, J.D., Pardo, M., Yohn, S.E., López-Cruz, L., SanMiguel, N., Correa, M., 2015. Mesolimbic Dopamine and the Regulation of Motivated Behavior, in: Simpson, E.H., Balsam, P.D. (Eds.), *Behavioral Neuroscience of Motivation, Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Springer International Publishing, pp. 231–257. https://doi.org/10.1007/7854_2015_383
- Sapolsky, R.M., 2005. The Influence of Social Hierarchy on Primate Health. *Science* 308, 648–652. <https://doi.org/10.1126/science.1106477>
- Schuurman, T., 1980. Hormonal Correlates of Agonistic Behavior in Adult Male Rats, in: McConnell, P.S., Boer, G.J., Romijn, H.J., Van De Poll, N.E., Corner, M.A. (Eds.), *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 415–420. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60079-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60079-5)
- Timmer, M., Sandi, C., 2010. A role for glucocorticoids in the long-term establishment of a social hierarchy. *Psychoneuroendocrinology* 35, 1543–1552. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.05.011>
- van der Kooij, M.A., Hollis, F., Lozano, L., Zalachoras, I., Abad, S., Zanoletti, O., Grosse, J., Guillot de Suduiraut, I., Canto, C., Sandi, C., 2018. Diazepam actions in the VTA enhance social dominance and mitochondrial function in the nucleus accumbens by activation of dopamine D1 receptors. *Mol. Psychiatry* 23, 569–578. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.135>
- van der Kooij, M.A., Sandi, C., 2015. The genetics of social hierarchies. *Curr. Opin. Behav. Sci., Behavioral genetics* 2, 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2014.09.001>
- Veenema, A.H., Torner, L., Blume, A., Beiderbeck, D.I., Neumann, I.D., 2007. Low inborn anxiety correlates with high intermale aggression: link to ACTH response and neuronal activation of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Horm. Behav.* 51, 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.07.004>
- Wang, F., Zhu, J., Zhu, H., Zhang, Q., Lin, Z., Hu, H., 2011. Bidirectional Control of Social Hierarchy by Synaptic Efficacy in Medial Prefrontal Cortex. *Science* 334, 693–697. <https://doi.org/10.1126/science.1209951>

- Weger, M., Sevelinges, Y., Grosse, J., de Suduiraut, I.G., Zanoletti, O., Sandi, C., 2018. Increased brain glucocorticoid actions following social defeat in rats facilitates the long-term establishment of social subordination. *Physiol. Behav.* 186, 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.01.008>
- Zhou, T., Sandi, C., Hu, H., 2018. Advances in understanding neural mechanisms of social dominance. *Curr. Opin. Neurobiol., Neurobiology of Behavior* 49, 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.01.006>
- Zhou, T., Zhu, H., Fan, Z., Wang, F., Chen, Y., Liang, H., Yang, Z., Zhang, L., Lin, L., Zhan, Y., Wang, Z., Hu, H., 2017. History of winning remodels thalamo-PFC circuit to reinforce social dominance. *Science* 357, 162–168. <https://doi.org/10.1126/science.aak9726>
- Zink, C.F., Tong, Y., Chen, Q., Bassett, D.S., Stein, J.L., Meyer-Lindenberg, A., 2008. Know Your Place: Neural Processing of Social Hierarchy in Humans. *Neuron* 58, 273–283. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.025>

Supplementary Reference

- Hollis, F., van der Kooij, M.A., Zanoletti, O., Lozano, L., Cantó, C., and Sandi, C. (2015). Mitochondrial function in the brain links anxiety with social subordination. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 15486–15491
- Pellow, S., and File, S.E. (1986). Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: A novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24, 525–529

Discussion générale

Dans notre étude, nous avons identifié des variations comportementales et physiologiques associées à des rangs sociaux spécifiques au sein de tétrades de souris C57Bl/6 adultes mâles. Nous avons montré que ces animaux établissent une hiérarchie stable et mesurable au moyen de plusieurs tests comportementaux corrélant entre eux. Ainsi, les rapports de dominance établis entre les membres de chaque colonie sont observables dans un test de préséance réalisé dans un tube, par l'étude de comportements territoriaux de marquage urinaire ou encore lors d'une situation de compétition pour accéder à un site favorisé. Nos résultats montrent que les animaux des rangs les plus extrêmes (*i.e.* 1 et 4) manifestent les phénotypes propres à leur rang (*i.e.* l'animal le plus dominant et celui le plus subordonné montrant respectivement les plus grands nombres de victoires et de défaites) dans lors du test du tube de manière plus précoce et plus stable que leurs congénères de rangs intermédiaires. En effet, alors que la moitié des premiers sont déjà stabilisés après trois jours de test, et que l'ensemble de cette population l'est au bout de 12 jours, six jours sont en revanche nécessaires afin de stabiliser la moitié des animaux de rangs intermédiaires et 25% d'entre eux ne le sont toujours pas après 12 jours de test.

1. Que mesure le test de préséance dans le tube ?

Le test de préséance dans le tube présente l'avantage de fournir une classification stable et transitive. D'autres facteurs, comme le poids ou l'âge des animaux testés, sont cependant susceptibles d'influencer les résultats du test. Nos observations suggèrent notamment que l'introduction dans le tube constitue un évènement stressant chez les souris naïves, comme en témoignent des latences pouvant être supérieures à 30 secondes avant que certaines souris n'entrent pour la première fois dans le tube. Afin de minimiser l'influence du niveau de stress sur le résultat obtenu dans le test de préséance, nous avons procédé à une période d'habituation de deux jours, prévoyant respectivement 8 puis 4 traversées individuelles, en alternant le sens des traversées. Cela permet d'assurer la familiarisation de chaque animal avec la séquence expérimentale (manipulation par l'expérimentateur) et l'ensemble du dispositif (tube, et compartiments d'«attente» entre chaque essai). Nos observations suggèrent que deux jours d'habituation permettent de réduire de manière satisfaisante le stress généré par ce test. En effet, en contraste avec la difficulté rencontrée le premier jour pour faire entrer certains animaux dans le tube, la majorité d'entre eux y entrent immédiatement et tendent à y rester, sans en sortir, au deuxième jour d'habituation. D'autre part, bien que cela n'ait pas été observé de manière systématique, il ne semble y avoir aucune corrélation entre la latence avant la première entrée et le futur rang de l'animal dans son groupe, suggérant un effet modéré du niveau de stress lié au tube dans la mesure obtenue par ce test. De manière générale, tout test comportemental est affecté par de nombreux facteurs et ne peut prétendre à une mesure « pure » du phénotype étudié. Afin de réduire le poids des variables confondantes, nous avons croisé les résultats du test du tube avec d'autres tests visant à mesurer les comportements de dominance. Les corrélations obtenues entre ces tests nous ont permis de valider la mesure obtenue dans le tube comme relevant des rapports de dominance (validation croisée).

Cependant, la réalisation de ce test pourrait produire des conséquences différentes sur les individus en fonction de leur rang. En effet, il a été montré que chez des souris groupées par cinq et testées une fois par semaine pendant trois semaines, aucune variation n'est observée en termes de locomotion, de comportements de types anxieux ou encore de taux de métabolites de GCs dans les fèces (Varholick et al., 2018). L'absence de différence concernant la locomotion basale corrobore nos propres observations puisque nous trouvons que les animaux de rangs 1 et 4 ont des niveaux d'activité locomotrice comparables dans un open-field pendant dix minutes. Le fait qu'aucune différence d'anxiété ne soit observée par Varholick et al., contraste en revanche avec nos résultats. Cette différence pourrait indiquer un effet du tube test en tant que tel sur l'émergence de phénotypes distincts en fonction du nombre de victoires ou de défaites cumulées au cours du temps, en fonction du rang social de l'animal. Il est possible qu'une forte occurrence des relations conflictuelles, artificiellement induites par le tube test, participe au renforcement et à l'exacerbation des phénotypes comportementaux et physiologiques propres à chaque rang. L'absence de phénotype spécifique rapporté dans ces travaux pourrait résulter d'une faible occurrence des rapports antagonistes au sein des tétrades testées, malgré l'établissement de hiérarchies, elle pourrait également être due à la faible stabilité des hiérarchies observées par ces auteurs. Il a en effet été avancé qu'une des fonctions de l'organisation hiérarchique tient notamment à la ritualisation des interactions qu'elle permet entre les membres y appartenant, réduisant en cela la probabilité de conflits ouverts au sein du groupe. Cette vision est notamment confirmée au sein de nombreuses espèces par une baisse de l'agressivité après qu'une hiérarchie ait été établie (Francis, 1984). En accord avec cette proposition, l'adaptation du test du tube dans une configuration plus écologique (insertion d'un tube étroit permettant l'accès à la nourriture dans la cage de résidence, dans lequel les souris sont libres de s'engager librement) s'avère difficile car les souris, dans ces conditions, évitent de s'y engager lorsqu'un conspécifique y est déjà présent, évitant ainsi tout risque de rapport antagoniste (observation personnelle, Nicolas Torquet). Si cette hypothèse est correcte, il faudrait considérer le test de préséance dans un tube comme un protocole susceptible d'exercer un effet amplificateur sur les phénotypes dépendant du rang social, en augmentant notamment la fréquence des rapports antagonistes entre les membres du groupe.

Afin de questionner l'effet du test du tube sur l'émergence de phénotypes spécifiques, deux expériences pourraient être envisagées. Une première consisterait à effectuer ce test sur des groupes de quatre animaux, ne vivant pas ensemble mais étant chacun hébergé individuellement ou en groupe avec des congénères différents de ceux auxquels ils sont confrontés dans le tube. Dans ce dernier cas, la sélection arbitraire du candidat testé dans le tube au sein de son groupe d'hébergement, permettrait de contrebalancer l'effet de son rang acquis au sein de ce groupe. Une expérience alternative consisterait à constituer des tétrades testées après quatre semaines (assurant l'établissement de rapports hiérarchiques stables entre les membres de la colonie) pour les différents phénotypes ségrégeant avec les rangs sociaux (*i.e.* anxiété, sociabilité, mémoire de travail). Une fois ces tests effectués, les animaux seraient testés dans le test de préséance afin de voir si les comportements observés ségrégent avec le résultat successif dans le tube.

2. Les phénotypes spécifiques de chaque rang sont-ils plastiques ?

Nous avons montré que les animaux dominants présentent une vulnérabilité réduite à un protocole de défaites sociales répétées. Afin d'évaluer si cette résilience accrue au stress social peut influencer le parcours hiérarchique des individus, il pourrait être pertinent de procéder à l'évaluation des rangs sociaux au sein de colonies incluant des animaux susceptibles et résilients ayant, préalablement à leur regroupement, été exposés à un protocole de CSDS. De même, l'incidence précoce des compétences de mémoire de travail sur le devenir social pourrait être étudiée en regroupant entre eux des animaux fortement ségrégués sur la base de leurs performances dans une tâche d'apprentissage d'alternance spatiale, puis en mesurant leur rang social respectif.

Dans une publication récente, Torquet et al., (2018) ont étudié les processus d'individuation de souris mâles adultes C57Bl/6j hébergées dans un environnement semi-naturel automatisé. Dans cette étude, les auteurs ont enregistré en continu les comportements de 18 animaux vivant ensemble pendant un mois, et sont parvenus à distinguer trois groupes d'individus caractérisés par des divergences stables de leurs comportements sociaux (*i.e.* temps passé en présence d'autres membres de la colonie *vs* isolés), de leur activité générale (*i.e.* temps passé dans le nid *vs* temps passé à explorer différents sous-compartiments de la plate-forme) et de leur stratégie adoptée dans une tâche de prise de décision lors d'une tâche d'apprentissage reposant sur la flexibilité cognitive (exploration alternée ou non dans un labyrinthe en T dont le côté contenant la récompense était régulièrement alterné). A partir des comportements observés dans cette dernière tâche, les auteurs ont identifié trois groupes de souris : le premier, caractérisé par une tendance faible ou inexistante à alterner, visite toujours le même bras indépendamment de la localisation effective de la récompense ; le second présente un comportement intermédiaire et le troisième change continuellement de côté suivant ainsi l'évolution de l'emplacement de la récompense. Ces différences de performances cognitives ont ensuite été associées à des phénotypes comportementaux spécifiques. Ainsi, les souris du premier groupe passent plus de temps dans le nid et dans le sous-compartiment contenant la nourriture, en présence de groupes incluant trois congénères ou plus, mais visitent la zone de test moins fréquemment que les autres groupes. Ces différences phénotypiques sont associées à différents profils d'activité physiologique du système DA mésocorticolimbique, avec une augmentation marquée de la fréquence de décharge et du nombre de décharges en bouffées parmi les individus du premier groupe. Ce résultat est à rapprocher de nos mesures électrophysiologiques ayant également révélé une augmentation de l'activité des neurones à dopamine parmi les animaux subordonnés présentant de moins bonnes performances que leurs congénères dominants dans une tâche d'apprentissage d'un labyrinthe en T. En revanche, ce résultat contraste avec notre observation que les individus dominants sont également les individus les plus sociaux. En effet, dans cette étude, ce sont les individus présentant la plus forte activité dopaminergique qui présentent des comportements sociaux accrus, bien que la préférence sociale ne soit pas directement testée. Afin d'évaluer si ces profils d'individuation sont associés à des rangs sociaux spécifiques, il serait pertinent de tester ces animaux dans différents tests de mesure de la dominance ou, inversement, d'évaluer les phénotypes d'animaux déjà hiérarchisés dans cet environnement semi-naturel.

3. La différence d'activité dopaminergique observée entre les individus de différents rangs est-elle causale dans l'émergence des phénotypes observés ?

Dans ce travail de thèse, nous avons montré que les animaux de différents rangs sociaux présentent des différences marquées d'activité dopaminergique. Une question importante demeure cependant qui est de savoir si ces différences préexistent, conditionnant ainsi le devenir hiérarchique des individus, ou bien au contraire, si de telles différences résultent d'une position hiérarchique spécifique ? En d'autres mots, la question se pose de savoir si de telles différences sont irréversibles, c'est-à-dire liées à des différences intrinsèques accumulées au cours du temps, ou si, inversement, ces différences sont rapidement réversibles ?

De manière intéressante, les résultats de Torquet et al., (2018) montrent qu'en redistribuant entre eux les animaux présentant la même stratégie dans la tâche de flexibilité, les trois catégories présentées ci-dessus ré-émergent avec une diminution des taux d'alternance pour les animaux ayant changé de plate-forme et inversement, une augmentation pour les animaux étant restés dans leur environnement initial. Cette observation montre comment un niveau de stress accru induit par un changement d'habitat peut modifier un large répertoire comportemental (social et exploratoire) et participer à la réduction des performances cognitives. De plus, cette redistribution phénotypique corrèle avec des différences d'activité DA parmi ces groupes, indiquant une plasticité des phénotypes et des mécanismes physiologiques qui les sous-tendent. En accord avec cette observation, Morgan et al., (2002) ont noté que l'augmentation des récepteurs D2, ou une diminution des taux de dopamine, dans les ganglions de la base des singes dominants n'apparaît *qu'après* que les rangs sociaux ont été établis, suggérant, là encore, une influence de l'expérience sociale sur la physiologie des individus plutôt que l'inverse. Afin d'évaluer la plasticité des phénotypes spécifiques aux rangs que nous avons rapportés dans ce travail de thèse, nous avons commencé à constituer des tétrades en regroupant des individus de même rang entre eux afin d'observer si une hiérarchie stable réapparaît, et le cas échéant, si ces rangs nouvellement acquis corrèlent avec les phénotypes comportementaux et physiologiques attendus pour chaque rang.

Afin de tester la causalité de l'activité des neurones à dopamine dans l'émergence des rangs sociaux spécifiques, nous étudions actuellement l'effet d'une inhibition pharmacogénétique des neurones à dopamine de la VTA sur le rang social mesuré dans le tube. Pour ce faire, nous employons la technologie DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) (Armbruster et al. 2007). Les DREADDs sont des récepteurs muscariniques modifiés ne répondant plus à l'acétylcholine, leur ligand naturel endogène, mais répondant uniquement à un ligand exogène, la clozapine N oxide (CNO). En fonction de leur couplage aux protéines G inhibitrices (Gi, récepteur hM4D) ou activatrices (Gq, récepteur hM3D), ces récepteurs permettent respectivement d'inhiber ou d'activer les neurones dans lesquels ils s'expriment. Afin de restreindre le profil d'expression du DREADD inhibiteur hM4D aux seuls neurones DA, nous utilisons des souris DATiCre exprimant la Cre recombinase dans les neurones exprimant le transporteur de la dopamine. Ces souris sont

injectées stéréotaxiquement dans la VTA avec virus un AAV-hSyn-DIO-hM4D(Gi)-mcherry permettant l'expression conditionnelle du hM4D (8 souris hM4D^{DatCre}) ou un virus contrôle AAV-hSyn-DIO-GFP (24 souris GFP^{DatCre}). Les souris sont actuellement en tétrades (1 hM4D^{DatCre} avec 3 contrôles GFP) et leur rang social sera déterminé prochainement dans le test du tube. Une fois que les rangs sociaux auront été identifiés de manière stable, nous entamerons une période de traitement chronique au CNO afin de diminuer l'activité des neurones DA d'un individu au sein de chaque tétrade, à raison de deux injections intrapéritonéales quotidiennes administrées à la totalité des animaux utilisés dans cette expérience. Pendant cette période, les animaux continueront d'être testés quotidiennement dans le test de présence dans le tube afin d'observer l'incidence d'une inhibition des neurones DA de la VTA des souris hM4D^{DatCre} sur leur classement hiérarchique. Dans le cas d'un rôle causal de la diminution de l'activité DA dans l'émergence d'un comportement de dominance dans le tube, nous formulons l'hypothèse que les animaux hM4D^{DatCre} traités au CNO monteront au sein de leur hiérarchie respective, occupant des rangs sociaux plus dominants que ceux acquis avant traitement. Si cette première hypothèse est vérifiée, nous testerons également l'effet de victoires répétées dans le temps, sur la persistance de ce phénotype lors de confrontation ultérieures dans le tube, après arrêt du traitement au CNO. En d'autres termes, nous chercherons à voir s'il existe un « effet du vainqueur » (winner effect) tel que décrit au chapitre 2 (Zhou et al., 2017).

4. Étude des comportements de dominance en laboratoire : limites et contraintes dues aux conditions d'élevages.

Les résultats rapportés dans cette thèse présentent plusieurs limites qu'il convient de souligner afin d'en nuancer la portée et les conclusions pouvant en être inférées. Premièrement les conditions d'hébergement, parce qu'elles diffèrent significativement des conditions naturelles dans lesquelles les souris établissent leur organisation hiérarchique, sont susceptibles d'interférer avec les phénotypes observés, et ce à plusieurs niveaux. Premièrement, la présence de quatre mâles adultes en âge de s'accoupler ne constitue pas une condition naturelle chez ces rongeurs. En effet, comme rapporté au chapitre I, les souris *Mus Musculus* forment à l'état sauvage des territoires incluant un mâle dominant, une ou plusieurs femelles reproductives, leurs petits et éventuellement des jeunes n'étant pas encore en âge de se disperser (Crowcroft and Rowe, 1963). De même, la surface d'hébergement des cages standards utilisées dans le cadre de nos expériences est fortement réduite par rapport aux aires occupées par ces animaux dans leurs habitats naturels. Nos cages (20 cm x30 cm) offrent en effet un espace de 1500 cm². Dans la nature, la dimension des surfaces dans lesquelles évoluent les souris (home range) peut aller de quelques mètres carrés (soit plusieurs dizaines de milliers de cm²) chez les souris commensales établissant leur nid au sein d'habitats humains (fermes, bâtiments, commerces) jusqu'à plusieurs kilomètres carrés (soit plusieurs millions de cm²) en milieu sauvage, pour les animaux non commensaux (Latham and Mason, 2004). Ce confinement de plusieurs mâles reproducteurs dans un environnement de taille restreinte peut augmenter la probabilité de conflits directs, ce qui contraste fortement avec le caractère ponctuel de telles agressions mâle-mâle en milieu naturel, du fait de la formation de territoires isolés. Aussi,

l'hébergement collectif pourrait constituer un facteur de stress affectant en premier lieu les individus les moins agressifs, soumis aux attaques répétées de leurs congénères et ne disposant d'aucun moyen physique de les éviter. Parmi les espèces captives, l'incapacité des individus subordonnés à éviter physiquement les membres dominants de leurs groupes a été associée à des niveaux de stress élevés, pouvant causer une inversion des rapports rang/stress observés comparativement à ceux mesurés dans les populations sauvages (Creel, 2001). À titre d'exemple, chez les loups captifs, les dominants présentent des niveaux de GCs plus faibles que les individus subordonnés, alors qu'à l'état sauvage, ce rapport s'inverse et ce sont ces derniers qui présentent les plus faibles concentrations d'hormone de stress (Sands and Creel, 2004 ; McLeod et al., 1996). Plus généralement, le partage contraint d'un espace habitable aux dimensions réduites, parce qu'il induit une incapacité à contrôler son environnement physique et social, entraîne potentiellement une intensification des comportements agressifs de tous les membres du groupe, due à l'impossibilité, lors des conflits, de recourir à des comportements de retraits jouant pourtant un rôle clé dans les processus de réconciliation au sein de cette espèce (Balcombe, 2010 ; Hurst et al., 1993).

La dominance garanti un accès prioritaire aux ressources fondamentales à la survie des organismes, et notamment à la nourriture, aux partenaires sexuels et éventuellement à un espace territorial avantageux, permettant par exemple une moindre exposition aux prédateurs ou encore une meilleure allocation des ressources énergétiques (espace exposé au soleil/ à l'ombre, accès à un point d'eau etc.). Comme nous l'avons évoqué, l'hébergement dans une cage de laboratoire aux dimensions relativement réduites diminue probablement la compétition territoriale relative à l'appropriation d'un espace privilégié (espace homogène, ressources alimentaires et de nidification abondantes et simultanément accessibles à l'ensemble des membres du groupe) et de manière évidente la compétition pour un espace protecteur vis-à-vis des prédateurs. L'absence de femelles dans nos tétrades, en empêchant l'instauration d'une compétition pour le partenaire sexuelle, contribue également à limiter le répertoire comportemental des mâles adultes normalement observé en conditions naturelles. Il a en effet été montré que l'expérience sexuelle modifie la physiologie et le comportement des rongeurs mâles. Ainsi, des rats mâles adultes sexuellement expérimentés présentent une réduction des comportements de type anxieux dans les tests d'elevated zero maze et de light-dark box. Ces animaux ont également des taux de testostérone plasmatique et hippocampique plus élevés que des rats naïfs (Edinger and Frye, 2007). La testostérone étant associée à l'agressivité et à la dominance chez le singe et le rongeur, ces résultats suggèrent que l'activité sexuelle de mâles partageant le même territoire pourrait entraîner une augmentation de la fréquence des rapports antagonistes au sein du groupe et éventuellement modifier les trajectoires sociales de chaque membre ainsi que leur stabilité (Giammanco et al., 2005). Plus récemment, Remedios et al., (2017) ont mis en évidence certaines modifications neuronales et comportementales induites par l'expérience copulatoire chez les souris mâles adultes. Les auteurs montrent que chez un mâle naïf (vierge), l'exposition à un conspécifique, mâle ou femelle, entraîne une activation des mêmes neurones Esr1⁺ (Oestrogen receptor 1-expressing) dans l'hypothalamus ventromédian ventrolatéral. Après copulation avec une femelle, des ensembles de neurones distincts répondent spécifiquement à des conspécifiques de sexes différents,

indiquant chez ces mâles sexuellement actifs, une augmentation de la capacité à discriminer leur conspécifiques en fonction de leur sexe. Ajoutons que cet amorçage sexuel induit préalablement à un test de résident-intrus favorise systématiquement l'émergence de comportements agressifs chez ces mâles vis-à-vis d'autres mâles intrus. En revanche, les mâles témoins, restés vierges, ne montrent aucune attaque contre un mâle non familier, même après 30 minutes de test. Ensemble, ces résultats montrent que l'expérience sexuelle impacte profondément la physiologie des mâles adultes aboutissant notamment à des modifications des relations inter-mâles.

L'accès *ad libitum* à la nourriture et à l'eau de boisson constitue un autre point de contraste avec un environnement naturel parfois limité en ressources alimentaires et participant à l'émergence de relations compétitives entre individus. Il a cependant été mis en évidence que l'état physiologique des souris, et notamment la faim, constitue un puissant régulateur de systèmes motivationnels concurrents (Burnett et al., 2016). Ainsi, les auteurs montrent que, chez la souris, la faim augmente sa capacité à inhiber de nombreux phénotypes tels que les comportements de type anxieux, la peur innée et les interactions sociales. Plus précisément, les auteurs révèlent le rôle des neurones AgRP (Agouti related peptide) dans le noyau arqué dans ce processus. Ainsi, la stimulation optogénétique de cette population neuronale chez l'animal normalement nourri, suffit à augmenter le temps d'exploration de la zone centrale et des sections ouvertes d'un open-field et d'un O-maze, respectivement. Cet effet est observé uniquement lorsque de la nourriture est présente dans ces localisations anxiogènes, mais pas lorsqu'un objet non comestible y est présent, suggérant un effet spécifique de la motivation à se nourrir sur la suppression du phénotype de type anxieux. De même, l'activation de ces neurones suffit à provoquer l'entrée de l'animal dans un compartiment contenant de la nourriture mais ayant été préalablement imbibé de triméthylthiazoline, un volatile chimique produit par le renard, provoquant une aversion innée chez la souris. Enfin, alors que le rongeur normalement nourri exprime une préférence marquée pour un compartiment dans lequel il peut interagir avec un conspécifique, comparativement à une chambre contenant de la nourriture, la stimulation des neurones AgRP dans le noyau arqué induit une préférence immédiate pour la seconde chambre. Ensemble, ces résultats montrent comment l'état physiologique régule le comportement individuel, et suggèrent une influence importante de la distribution des ressources sur les rapports inter-mâles.

5. Quel lien entre les comportements de type anxieux et les comportements de type dépressif ?

La dépression et l'anxiété sont souvent associés dans la littérature. Notre résultat est donc surprenant car nous observons que les animaux les plus résilients présentent des niveaux d'anxiété basale plus élevés. Ces deux phénotypes ont cependant été découplés dans plusieurs modèles expérimentaux. Chez les souris GR^{D1aCre}, la résilience observée après des défaites sociales répétées n'est pas associée à une diminution de l'anxiété, suggérant que les voies mutées dans ce modèle régulent spécifiquement l'aversion sociale mais non l'anxiété (Barik et al., 2013). Nous avons montré que les mutants GR^{D1aCre} ont une probabilité plus élevée de devenir

dominants dans leur colonie, suggérant que ce statut social pourrait résulter d'un profil d'expression spécifique du GR au sein des structures recombinées chez ce modèle mutant et pourrait ainsi conduire à un phénotype résilient spécifiquement sur le plan des interactions sociales, sans que cela n'affecte la susceptibilité aux troubles de types anxieux. De même, il a été montré, chez des souris de type sauvage, que l'administration chronique d'antidépresseurs (*i.e.* fluoxétine ou imipramine) permettent de restaurer des niveaux d'interaction sociale comparables à ceux d'animaux témoins, suite à des défaites sociales répétées. En revanche, l'administration de benzodiazépines (chlordiazepoxide), prescrites dans le cadre des troubles anxieux, ne modifie pas le phénotype d'aversion sociale après un protocole de CSDS (Berton et al., 2006). Enfin, Ferrari et al., (1998) ont montré que chez les souris mâles Swiss-Webster, les individus dominants explorent moins souvent et pendant moins longtemps les sections ouvertes d'un EPM, indiquant une augmentation des comportements de type anxieux dans cette population. Il est intéressant de rapprocher ce résultat à autre étude présentée au chapitre 4, ayant montré que chez cette lignée de souris, les dominants manifestent également une résilience accrue face à un stress social chronique (Bartolomucci et al., 2004). Ensemble, ces résultats suggèrent que l'aversion sociale et les comportements de type anxieux sont régulés par des voies neuronales distinctes et que ces deux phénotypes ne varient pas systématiquement dans la même direction.

6. Rang social et vulnérabilité aux comportements de types dépressifs

Nous avons montré que les souris dominantes présentent une résilience accrue à des défaites sociales répétées. Bien que plusieurs études, reposant sur d'autres protocoles (cf. chapitre 4), aient obtenus des résultats similaires, nous avons également signalé deux recherches ayant rapporté des phénotypes divergents. Dans leurs travaux, Lehmann et al., (2013) ne trouvent en effet aucune association entre le rang social et la vulnérabilité à un stress social. Toutefois, à la différence de notre protocole expérimental prévoyant l'administration d'un CSDS sur des animaux n'ayant jamais été isolés, cette étude prévoyait une période d'isolement initial de deux semaines, suivie d'une défaite sociale aiguë. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que la procédure d'isolement initial peut avoir influencé les prédispositions individuelles face à un protocole d'agression et que le recours à une défaite sociale unique, comparativement à l'administration de défaites sociales chroniques, n'est pas suffisant pour produire un phénotype d'aversion sociale chez les individus, indépendamment de leurs rangs. Larrieu et al., (2017) ont récemment rapporté des résultats indiquant une vulnérabilité accrue des souris dominantes après un protocole de CSDS. Une explication permettant de rendre compte de ces résultats opposés à ceux que nous avons obtenus, pourrait tenir à la différence d'intensité des attaques réalisées compte tenu des différences de protocoles entre nous et l'équipe suisse. Par ailleurs, dans notre expérience, les attaques ont été menées sur des souris âgées de cinq mois (deux mois dans l'étude de Larrieu), ayant été soumises à des sessions répétées de test dans le tube (cinq sessions, contre une session unique pour Larrieu). L'utilisation d'animaux hiérarchiquement stables sur une plus longue période, ainsi que la multiplication des contextes dans lesquels les rapports hiérarchiques ont été explicitement sollicités, pourraient avoir participé à modifier les phénotypes associés à chaque rang. Notons que notre choix de ne

conserver dans notre analyse que les animaux de rangs 1 et 4 restés inchangés au moment du dernier test ayant précédé le CSDS, pourrait avoir opéré comme un filtre, sélectionnant indirectement parmi les dominants, les animaux les plus enclins à maintenir leur statut social malgré la répétition des confrontations antagonistes dans le tube (pouvant constituer un indice de résilience aux confrontations antagonistes dans le tube). Inversement, parmi les animaux subordonnés intégrés dans notre analyse, ne figurent, par définition, que ceux ayant été les moins à-même d'effectuer une ascension hiérarchique au sein de leur groupe (pouvant constituer un indice de vulnérabilité). Précisons également que l'analyse de l'ensemble des 12 animaux de rangs 1 et 4 (incluant donc des animaux *nouvellement* dominants et subordonnés sur la base du dernier classement au test du tube avant administration du CSDS) montre le même résultat avec une résilience spécifique des animaux dominants et une suppression de la préférence sociale chez les seuls individus subordonnés. Ce résultat corrobore le raisonnement développé ci-dessus, puisque dans ce cas, parmi les dominants sont également inclus les animaux ayant été capable d'acquérir un rang de niveau supérieur (pouvant constituer un indice de résilience) alors qu'à l'inverse, parmi les animaux subordonnés ont été ajoutés les individus ayant connu une évolution descendante (pouvant constituer un indice de vulnérabilité) au sein de leur groupe. Ajoutons enfin que dans notre étude, seuls les individus de rang 1 et 4 ont été testés pour le CSDS alors que l'étude de Larrieu et al. inclut également les rangs intermédiaires avec les souris de rangs 1 et 2 constituant le groupe des dominants, et les animaux de rangs 3 et 4 représentant les subordonnés avec un nombre restreint de colonies (quatre tétrades vs huit dans notre cas).

7. Raffinement de la compréhension du rôle du GR dans les différentes structures cérébrales mutées chez les souris GR^{D1aCRE} dans la régulation des comportements de dominance.

Nos résultats indiquent que la mutation du GR dans les neurones dopaminocéptifs favorise l'acquisition de la dominance mesurée par le test de préséance. Chez les souris GR^{D1aCre}, le GR est inactivé dans des structures aux fonctions distinctes incluant les couches profondes du cortex, l'amygdale, le striatum dorsal, le PFC et le NAcc. Ces deux dernières régions ayant été impliquées dans le contrôle de l'activité des neurones DA de la VTA, il serait intéressant de procéder à des mutations locales du GR dans chacune de ces structures afin de raffiner la compréhension de la contribution de ce récepteur à l'acquisition d'un rang social spécifique.

Les résultats obtenus dans notre seconde étude confirment dans des dyades, qu'une réduction de l'expression du GR dans les neurones dopaminocéptifs entraîne une augmentation des victoires dans le tube (Papilloud et al., 2019). De plus nous montrons qu'une diminution ciblée de son expression dans le NAcc produit le même phénotype. Il a récemment été montré que des souris soumises à un stress léger chronique présentent, parallèlement un phénotype de type dépressif (anhédonie) dans un test de préférence de sucrose, une augmentation de l'expression de FKBP5 (une protéine chaperonne dont le niveau d'expression est inversement corrélé au degré de sensibilité du GR à son ligand) ainsi qu'un accroissement des niveaux de GR cytoplasmiques dans l'hippocampe ventral et le PFC (Guidotti et al., 2013). Un traitement chronique aux

antidépresseurs (duloxetine) permet de normaliser ces altérations, notamment au niveau du PFC. Ces résultats indiquent que le GR dans ces structures contribue à la résilience et que son altération participe à l'acquisition d'un phénotype dépressif. Parce que nous avons montré que chez les souris GR^{D1aCre} les phénotypes de résilience et de dominance covarient, ce résultat pourrait suggérer que l'activité du GR, spécifiquement dans le PFC, favorise également les victoires dans le tube et qu'inversement, une déficience de cette activité conduirait à un phénotype de type dépressif ainsi qu'à une diminution de la dominance dans le tube. Concernant l'amygdale, nous avons observé au laboratoire que la recombinaison du GR dans les neurones D1 y est relativement faible, il apparaît donc peu probable que le GR dans cette structure assure une fonction centrale dans la régulation des comportements de dominance (résultat non publié). Afin de confirmer ces hypothèses, il sera pertinent de procéder à une délétion locale du GR dans chacune de ces structures en procédant à l'injection d'AAV-Syn-Cre dans le PFC, le striatum dorsal ou encore l'amygdale de souris GR^{lox/lox}.

8. Étude de la régulation de l'expression des gènes induite par le GR dans le contexte des rapports de dominance.

Comme évoqué au chapitre 4, le SES constitue un important prédicteur de l'état de santé avec un haut niveau de SES associé à une augmentation de l'espérance de vie et à une réduction de la probabilité d'être exposé aux maladies tout au long de la vie. Cette détérioration de l'état de santé chez les populations de bas rang social pourrait être liée à une altération de la régulation de la réponse inflammatoire et notamment à une résistance aux effets immunosuppresseurs et antiinflammatoires des GCs chez les individus exposés à un stress social chronique (Cohen et al., 2012). Chez les femelles macaques, l'acquisition d'un statut subordonné conduit à une augmentation des taux d'artériosclérose, à de l'hyperinsulinisme ainsi qu'à une augmentation de la régulation des gènes de l'inflammation en réponse au lipopolysaccharide (Shively et al., 2009 ; Snyder-Mackler et al., 2016). Kohn et al., (2016) ont également montré que les femelles subordonnées présentent une réponse déficitaire à un test de suppression à la dexaméthasone suggérant une résistance aux GCs. En accord avec cette hypothèse, Snyder-Mackler et al. (2019) ont montré que les femelles macaques subordonnées présentent plusieurs marqueurs d'une résistance aux GCs induite par un stress social chronique. Ainsi, les animaux de rang inférieur présentent des configurations de chromatine plus accessibles à certains sites de liaison du facteur de transcription NF-κB constituant un élément clé de la réponse inflammatoire. En revanche, les femelles de rang élevé présentent des sites de liaison plus accessibles à AP-1, un cofacteur du GR impliqué dans l'activité anti-inflammatoire et la répression de NF-κB. Ces résultats illustrent comment un stress social chronique lié à un rang social spécifique conduit à une modification de la conformation de la chromatine pouvant aboutir à une régulation différentielle de la réponse immunitaire. Il est intéressant de noter que dans leur étude, Snyder-Mackler et al., (2016) montrent que des changements d'expression du profil immunitaire observé chez les macaques de différents rangs sociaux sont plastiques et varient en fonction de l'évolution du rang de l'animal. Les auteurs précisent par ailleurs que la fréquence des agressions (comportement antagoniste)

mais plus encore le taux d'épouillages (comportement affiliatif), tous deux fortement dépendant du rang social, constituent les principaux médiateurs comportementaux par lesquels la position hiérarchique influence le niveau d'expression des gènes de l'immunité. Ces résultats suggèrent qu'un déficit d'interactions sociales positives pourrait impacter tout autant, sinon davantage que les agressions subies du fait de la subordination en tant que telle, la régulation de la réponse immunitaire. Cette hypothèse est soutenue par de nombreuses observations épidémiologiques ayant souligné le rôle crucial de l'intégration sociale dans l'état de santé et la mortalité chez les humains et les autres primates (Archie et al., 2014 ; Silk, 2010). Ces études ayant montré comment le rang social peut influencer la régulation des gènes via l'activité du GR dans les tissus périphériques, il serait pertinent d'étudier l'impact du rang social sur les modifications de la chromatine au niveau du système nerveux central.

Le GR peut contrôler l'expression des gènes au travers de différents mécanismes. L'un d'entre eux renvoie à l'interaction du GR avec les complexes de remodelage chromatinien SWI/SNF. Ces complexes de remodelage de la chromatine permettent de déplacer l'ADN le long des nucléosomes, ouvrant ainsi la chromatine et favorisant la transcription des gènes. L'activité catalytique ATPasique de ces complexes est portée par deux protéines : Brahma (Brm) et Brg1 (Brahma-related gene product 1). Le rôle de ces protéines dans l'émergence des psychopathologies liées au stress a récemment été étudié chez des souris mutantes constitutives de Brm ($Brm^{-/-}$) et de Brg1 ($Brg1^{D1aCre}$) dans les neurones dopaminocéphaliques (Zayed et al., en révision). Chez ces deux modèles mutants, les auteurs rapportent une résilience complète aux défaites sociales répétées qui se manifeste par des niveaux d'interaction sociale similaires à ceux observés chez des animaux témoins non stressés. De plus, les souris $Brm^{-/-}$ et $Brg1^{D1aCre}$ présentent une réponse réduite à la cocaïne dans des protocoles de sensibilisation locomotrice et de CPP. Ces phénotypes des souris mutées pour le GR dans les neurones dopaminocéphaliques exprimant le récepteur D1 (GR^{D1aCre}) et des souris de type sauvage dominantes rapportées dans notre thèse, suggèrent un rôle des protéines Brm et Brg1 dans la régulation des phénotypes liés au rang social. Toutefois, alors que la résilience observée chez les souris GR^{D1aCre} s'accompagne d'un blocage de l'augmentation de l'activité des neurones DA dans le VTA, cette augmentation apparaît chez les mutants $Brg1^{D1aCre}$ malgré leur résilience au protocole de CSDS. Afin de tester le rôle de Brahma et de Brg1 dans l'émergence de rangs sociaux spécifiques, et éventuellement le rôle causal du profil d'activité des neurones DA dans la VTA dans les phénotypes qui s'y rattachent, il est prévu de constituer des tétrades incluant chacune un mutant $Brm^{-/-}$ ou $Brg1^{D1aCre}$ et trois souris de type sauvage, et de les soumettre à différentes mesures de la dominance afin. Nous émettons l'hypothèse que ces mutants occuperont, en moyenne, des rangs plus élevés que leurs compagnons de cage non mutés.

9. Identification du rôle d'autres messagers dans les comportements de dominance.

De nombreux résultats cliniques et précliniques ont mis en évidence le rôle de la sérotonine dans la régulation des comportements sociaux. Par exemple, une augmentation de l'agressivité induite par un stress corrèle avec l'expression du transporteur de la sérotonine (5-HTT) chez le jeune singe (Kinnally et al., 2010). Chez le singe adulte, cette agressivité liée au stress varie inversement aux taux de concentrations d'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA ; un métabolite de la sérotonine) (Higley et al., 1992). L'exposition à un stress chronique chez le rat péripubaire (âgés de 28 à 42 jours), une augmentation de l'expression des gènes codant pour la monoamine oxydase A et la sérotonine est observée spécifiquement dans le PFC. L'administration d'un inhibiteur des MAOA à l'âge adulte permet de supprimer les déficits sociaux et l'augmentation d'agressivité observée chez ces animaux (Márquez et al., 2013). De même, un traitement à la fluoxetine normalise les comportements sociaux et l'activité DAergique des neurones de la VTA après un stress social chronique (Cao et al., 2010).

Les neuropeptides arginine vasopressine et oxytocine, synthétisés dans l'hypothalamus et le système limbique, modulent les comportements émotionnels (*i.e.* anxiété et dépression) et plusieurs aspects des comportements sociaux (Neumann and Landgraf, 2012). De manière générale, les données indiquent expérimentales que la vasopressine joue un rôle dans la promotion de comportements antisociaux (tel que l'agressivité), tandis que l'oxytocine facilite les actions pro-sociales (telles que l'affiliation sociale, l'attachement, le soutien social, le comportement maternel et la confiance). Notons également que la vasopressine a tendance à exercer des effets anxiogènes, alors que l'oxytocine exerce des effets anxiolytiques. Une administration intracérébrale aigue d'oxytocine restaure les niveaux d'interaction sociale et de préférence sociale chez les rongeurs soumis à des répétées sociales répétées (Lukas et al., 2011). Comme mentionné au chapitre 4, l'exposition d'un rat mâle à un stress préalablement à une première interaction avec un autre mâle non familial, entraîne l'acquisition d'un rang subordonné de l'animal stressé, qui reste stable même une semaine après que la hiérarchie a été établie (Cordero and Sandi, 2007). Cette acquisition stable d'un statut subordonné induite par le stress est accompagnée d'une réduction de l'expression des mRNA du récepteur de l'oxytocine dans le MeA de l'animal subordonné (Timmer et al., 2011). De plus, les auteurs de cette étude montrent qu'un statut de subordination peut être induit à long terme, sans stress préalable, via la micro-infusion d'un antagoniste du récepteur de l'oxytocine dans le MeA immédiatement après que la hiérarchie a été établie. Ces résultats indiquent un rôle de l'oxytocine dans les mécanismes par lesquels le stress facilite le maintien à long terme de la hiérarchie sociale. Enfin, il a récemment été montré que les souris femelles CD1 subordonnées présentent une augmentation de l'expression des mRNA du récepteur de l'oxytocine dans l'hypothalamus ventromédial, ainsi que des taux basaux de CORT circulants plus élevés que les dominantes (Williamson et al., 2019).

La constitution de tétrades incluant des mutants spécifiques pour chacun de ces messagers permettrait de mieux comprendre leur contribution dans la régulation des comportements sociaux et hiérarchiques. Des

manipulations pharmacologiques complémentaires dans les différentes structures de la voie mésocorticolimbique permettrait de raffiner l'étude de leurs fonctions dans l'émergence de comportements émotionnels normaux et pathologiques liés au stress.

Références bibliographiques

- Abercrombie, E.D., Keefe, K.A., DiFrischia, D.S., Zigmond, M.J., 1989. Differential Effect of Stress on In Vivo Dopamine Release in Striatum, Nucleus Accumbens, and Medial Frontal Cortex. *Journal of Neurochemistry* 52, 1655–1658. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1989.tb09224.x>
- Adkins, R.M., Gelke, E.L., Rowe, D., Honeycutt, R.L., 2001. Molecular phylogeny and divergence time estimates for major rodent groups: evidence from multiple genes. *Mol. Biol. Evol.* 18, 777–791. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a003860>
- Adler, N.E., Epel, E.S., Castellazzo, G., Ickovics, J.R., 2000. Relationship of subjective and objective social status with psychological and physiological functioning: preliminary data in healthy white women. *Health Psychol* 19, 586–592. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.19.6.586>
- Adler, N.E., Stewart, J., 2010. Health disparities across the lifespan: Meaning, methods, and mechanisms: Health disparities across the lifespan. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1186, 5–23. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05337.x>
- Adolphs, R., 2010. What does the amygdala contribute to social cognition? *Ann N Y Acad Sci* 1191, 42–61. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05445.x>
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, A.R., 1998. The human amygdala in social judgment. *Nature* 393, 470–474. <https://doi.org/10.1038/30982>
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., Damasio, A.R., 1995. Fear and the human amygdala. *J. Neurosci.* 15, 5879–5891. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-09-05879.1995>
- Albin, R.L., Young, A.B., Penney, J.B., 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences* 12, 366–375. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(89\)90074-X](https://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90074-X)
- Alegria, M., Takeuchi, D., Canino, G., Duan, N., Shrout, P., Meng, X.-L., Vega, W., Zane, N., Vila, D., Woo, M., Vera, M., Guarnaccia, P., Aguilar-Gaxiola, S., Sue, S., Escobar, J., Lin, K.-M., Gong, F., 2004. Considering Context, Place, and Culture: The National Latino and Asian American Study. *Int J Methods Psychiatr Res* 13, 208–220.
- Alexander, R.D., 1974. The Evolution of Social Behavior. *Annual Review of Ecology and Systematics* 5, 325–383. <https://doi.org/10.1146/annurev.es.05.110174.001545>
- Ambroggi, F., Ishikawa, A., Fields, H.L., Nicola, S.M., 2008. Basolateral Amygdala Neurons Facilitate Reward-Seeking Behavior by Exciting Nucleus Accumbens Neurons. *Neuron* 59, 648–661. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.07.004>
- Ambroggi, F., Turiault, M., Milet, A., Deroche-Gamonet, V., Parnaudeau, S., Balado, E., Barik, J., van der Veen, R., Maroteaux, G., Lemberger, T., Schütz, G., Lazar, M., Marinelli, M., Piazza, P.V., Tronche, F., 2009. Stress and addiction: glucocorticoid receptor in dopaminergic neurons facilitates cocaine seeking. *Nature Neuroscience* 12, 247–249. <https://doi.org/10.1038/nn.2282>
- Anacker, C., Scholz, J., O'Donnell, K.J., Allemang-Grand, R., Diorio, J., Bagot, R.C., Nestler, E.J., Hen, R., Lerch, J.P., Meaney, M.J., 2016. Neuroanatomic Differences Associated With Stress Susceptibility and Resilience. *Biological Psychiatry* 79, 840–849. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.009>
- Anagnostaras, S.G., Robinson, T.E., 1996. Sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine: modulation by associative learning. *Behav. Neurosci.* 110, 1397–1414. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.110.6.1397>
- Anderson, P.K., 1961. Density, social structure, and nonsocial environment in house-mouse populations and the implications for regulation of numbers. *Trans N Y Acad Sci* 23, 447–451.
- Anstrom, K.K., Woodward, D.J., 2005. Restraint Increases Dopaminergic Burst Firing in Awake Rats. *Neuropsychopharmacology* 30, 1832–1840. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300730>
- Arakawa, H., Blanchard, D., Blanchard, R., 2007. Colony formation of C57BL/6J mice in visible burrow system: Identification of eusocial behaviors in a background strain for genetic animal models of autism. *Behavioural Brain Research* 176, 27–39. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.07.027>
- Archie, E.A., Tung, J., Clark, M., Altmann, J., Alberts, S.C., 2014. Social affiliation matters: both same-sex and opposite-sex relationships predict survival in wild female baboons. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 281, 20141261. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.1261>

- Arias-Carrión, O., Stamelou, M., Murillo-Rodríguez, E., Menéndez-González, M., Pöppel, E., 2010. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International Archives of Medicine* 3, 24. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-3-24>
- Armbruster, B.N., Li, X., Pausch, M.H., Herlitze, S., Roth, B.L., 2007. Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potently activated by an inert ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, 5163–5168. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700293104>
- Arnetz, B.B., Brenner, S.O., Levi, L., Hjelm, R., Petterson, I.L., Wasserman, J., Petrini, B., Eneroth, P., Kallner, A., Kvetnansky, R., 1991. Neuroendocrine and immunologic effects of unemployment and job insecurity. *Psychother Psychosom* 55, 76–80. <https://doi.org/10.1159/000288412>
- Aron, S., Passera, L., 2009. Les sociétés animales: Évolution de la coopération et organisation sociale. De Boeck Supérieur.
- Auffray J.-C., Tchernov E. & Nevo E., 1988. Origine du commensalisme chez la souris domestique (*Mus musculus domesticus*) vis-à-vis de l'Homme. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris*, 307 : 517-522.
- Avale, M.E., Chabout, J., Pons, S., Serreau, P., De Chaumont, F., Olivo-Marin, J.-C., Bourgeois, J.-P., Maskos, U., Changeux, J.-P., Granon, S., 2011. Prefrontal nicotinic receptors control novel social interaction between mice. *The FASEB Journal* 25, 2145–2155. <https://doi.org/10.1096/fj.10-178558>
- Avitsur, R., Stark, J.L., Sheridan, J.F., 2001. Social Stress Induces Glucocorticoid Resistance in Subordinate Animals. *Hormones and Behavior* 39, 247–257. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2001.1653>
- Badiani, A., Browman, K.E., Robinson, T.E., 1995. Influence of novel versus home environments on sensitization to the psychomotor stimulant effects of cocaine and amphetamine. *Brain Res.* 674, 291–298. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00028-o](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00028-o)
- Bagot, R.C., Parise, E.M., Peña, C.J., Zhang, H.-X., Maze, I., Chaudhury, D., Persaud, B., Cachope, R., Bolaños-Guzmán, C.A., Cheer, J.F., Deisseroth, K., Han, M.-H., Nestler, E.J., 2015. Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression. *Nature Communications* 6. <https://doi.org/10.1038/ncomms8062>
- Ballantyne S, 2014. How Chronic Stress Leads to Hormone Imbalance. <https://www.thepaleomom.com/chronic-stress-leads-hormone-imbalance/>
- Balcombe, J., 2010. Laboratory Rodent Welfare: Thinking Outside the Cage. *Journal of Applied Animal Welfare Science* 13, 77–88. <https://doi.org/10.1080/10888700903372168>
- Ballerini, M., Cabibbo, N., Candelier, R., Cavagna, A., Cisbani, E., Giardina, I., Lecomte, V., Orlandi, A., Parisi, G., Procaccini, A., Viale, M., Zdravkovic, V., 2008. Interaction ruling animal collective behavior depends on topological rather than metric distance: Evidence from a field study. *PNAS* 105, 1232–1237. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711437105>
- Bamford, N.S., Zhang, H., Schmitz, Y., Wu, N.-P., Cepeda, C., Levine, M.S., Schmauss, C., Zakharenko, S.S., Zablow, L., Sulzer, D., 2004. Heterosynaptic dopamine neurotransmission selects sets of corticostriatal terminals. *Neuron* 42, 653–663. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(04\)00265-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(04)00265-x)
- Barbas, H., 2015. General cortical and special prefrontal connections: principles from structure to function. *Annu. Rev. Neurosci.* 38, 269–289. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-033936>
- Barik, J., Marti, F., Morel, C., Fernandez, S.P., Lanteri, C., Godeheu, G., Tassin, J.-P., Mombereau, C., Faure, P., Tronche, F., 2013. Chronic Stress Triggers Social Aversion via Glucocorticoid Receptor in Dopaminergic Neurons. *Science* 339, 332–335. <https://doi.org/10.1126/science.1226767>
- Barik, J., Parnaudeau, S., Saint Amax, A.L., Guiard, B.P., Golib Dzib, J.F., Bocquet, O., Bailly, A., Benecke, A., Tronche, F., 2010. Glucocorticoid Receptors in Dopaminergic Neurons, Key for Cocaine, Are Dispensable for Molecular and Behavioral Morphine Responses. *Biological Psychiatry* 68, 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.037>
- Barrash, J., Tranel, D., Anderson, S.W., 2000. Acquired Personality Disturbances Associated With Bilateral Damage to the Ventromedial Prefrontal Region. *Developmental Neuropsychology* 18, 355–381. <https://doi.org/10.1207/S1532694205Barrash>
- Barrot, M., Marinelli, M., Abrous, D.N., Rougé-Pont, F., Moal, M.L., Piazza, P.V., 2000. The dopaminergic hyper-responsiveness of the shell of the nucleus accumbens is hormone-dependent. *European Journal of Neuroscience* 12, 973–979. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00996.x>
- Bartlang, M.S., Neumann, I.D., Slatery, D.A., Uschold-Schmidt, N., Kraus, D., Helfrich-Förster, C., Reber, S.O., 2012. Time matters: pathological effects of repeated psychosocial stress during the active, but not inactive, phase of male mice. *Journal of Endocrinology* 215, 425–437. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0267>

- Bartolomucci, A., Palanza, P., Gaspani, L., Limiroli, E., Panerai, A.E., Ceresini, G., Poli, M.D., Parmigiani, S., 2001. Social status in mice: behavioral, endocrine and immune changes are context dependent. *Physiology & Behavior* 73, 401–410. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(01\)00453-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(01)00453-X)
- Bartolomucci, A., Pederzani, T., Sacerdote, P., Panerai, A.E., Parmigiani, S., Palanza, P., 2004. Behavioral and physiological characterization of male mice under chronic psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 29, 899–910. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2003.08.003>
- Bassareo, V., Luca, M.A.D., Aresu, M., Aste, A., Ariu, T., Chiara, G.D., 2003. Differential adaptive properties of accumbens shell dopamine responses to ethanol as a drug and as a motivational stimulus. *European Journal of Neuroscience* 17, 1465–1472. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02556.x>
- Batra, S.W.T., 1966. Social behavior and nests of some nomine bees in India (Hymenoptera, Halictidæ). *Ins. Soc* 13, 145–153. <https://doi.org/10.1007/BF02223020>
- Bauer, A., Tronche, F., Wessely, O., Kellendonk, C., Reichardt, H.M., Steinlein, P., Schütz, G., Beug, H., 1999. The glucocorticoid receptor is required for stress erythropoiesis. *Genes Dev.* 13, 2996–3002.
- Bayer, H.M., Glimcher, P.W., 2005. Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal. *Neuron* 47, 129–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.020>
- Bayer, H.M., Lau, B., Glimcher, P.W., 2007. Statistics of midbrain dopamine neuron spike trains in the awake primate. *J. Neurophysiol.* 98, 1428–1439. <https://doi.org/10.1152/jn.01140.2006>
- Beato, M., 1989. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 56, 335–344. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90237-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90237-7)
- Bechara, A., 2004. The role of emotion in decision-making: Evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain and Cognition* 55, 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2003.04.001>
- Beckman, G., Beckman, L., Cedergren, B., Perris, C., Strandman, E., 1978. Serum protein and red cell enzyme polymorphisms in affective disorders. *Hum. Hered.* 28, 41–47. <https://doi.org/10.1159/000152929>
- Bednarz, J.C., 1988. Cooperative Hunting Harris' Hawks (*Parabuteo unicinctus*). *Science* 239, 1525–1527. <https://doi.org/10.1126/science.239.4847.1525>
- Beery, A.K., Kaufer, D., 2015. Stress, social behavior, and resilience: Insights from rodents. *Neurobiology of Stress* 1, 116–127. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.10.004>
- Bekoff, M., 1977. Social communication in canids: Evidence for the evolution of a stereotyped mammalian display. *Science* 197, 1097–1099. <https://doi.org/10.1126/science.197.4308.1097>
- Bell, W.J., Burk, T., Sams, G.R., 1973. Cockroach aggregation pheromone: Directional orientation. *Behavioral Biology* 9, 251–255. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(73\)80160-9](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(73)80160-9)
- Bell, W.J., Roth, L.M., Nalepa, C.A., 2007. *Cockroaches: ecology, behavior, and natural history*. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
- Bellone, C., Lüscher, C., 2012. Drug-evoked plasticity: do addictive drugs reopen a critical period of postnatal synaptic development? *Front Mol Neurosci* 5. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2012.00075>
- Bellone, C., Lüscher, C., 2006. Cocaine triggered AMPA receptor redistribution is reversed in vivo by mGluR-dependent long-term depression. *Nat Neurosci* 9, 636–641. <https://doi.org/10.1038/nn1682>
- Benoit-Bird, K.J., Au, W.W.L., 2009. Cooperative prey herding by the pelagic dolphin, *Stenella longirostris*. *The Journal of the Acoustical Society of America* 125, 125–137. <https://doi.org/10.1121/1.2967480>
- Benton, D., Dalrymple-Alford, J.C., Brain, P.F., 1980. Comparisons of measures of dominance in the laboratory mouse. *Animal Behaviour* 28, 1274–1279. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(80\)80115-1](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(80)80115-1)
- Berdoy, M., Drickamer, L.C., 2007. Comparative social organization and life history of *Rattus* and *Mus*. *Rodent Societies: An Ecological and Evolutionary Perspective* 380–392.
- Berendse, Henk W., Graaf, Y.G.-D., Groenewegen, H.J., 1992a. Topographical organization and relationship with ventral striatal compartments of prefrontal corticostriatal projections in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 316, 314–347. <https://doi.org/10.1002/cne.903160305>
- Berendse, H.W., Groenewegen, H.J., 1990. Organization of the thalamostriatal projections in the rat, with special emphasis on the ventral striatum. *Journal of Comparative Neurology* 299, 187–228. <https://doi.org/10.1002/cne.902990206>
- Berendse, H. W., Groenewegen, H.J., Lohman, A.H., 1992b. Compartmental distribution of ventral striatal neurons projecting to the mesencephalon in the rat. *J. Neurosci.* 12, 2079–2103. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-06-02079.1992>
- Berger, C.R., 2008. Power, Dominance, and Social Interaction, in: *The International Encyclopedia of Communication*. American Cancer Society. <https://doi.org/10.1002/9781405186407.wbiecp093>
- Berkman L, Kawachi I., 2000. *Social Epidemiology*. New York: Oxford University Press

- Bernstein, I.S., 1981. Dominance: The baby and the bathwater. *Behavioral and Brain Sciences* 4, 419–429. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00009614>
- Berridge, K.C., 2007. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology* 191, 391–431. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0578-x>
- Berridge, K.C., Robinson, T.E., 1998. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res. Brain Res. Rev.* 28, 309–369.
- Berry, R.J., Bronson, F.H., 1992. Life History AND BIOECONOMY OF THE House Mouse. *Biological Reviews* 67, 519–550. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1992.tb01192.x>
- Berton, O., McClung, C.A., DiLeone, R.J., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S.J., Graham, D., Tsankova, N.M., Bolanos, C.A., Rios, M., Monteggia, L.M., Self, D.W., Nestler, E.J., 2006. Essential Role of BDNF in the Mesolimbic Dopamine Pathway in Social Defeat Stress. *Science* 311, 864–868. <https://doi.org/10.1126/science.1120972>
- Bewernick, B.H., Kayser, S., Sturm, V., Schlaepfer, T.E., 2012. Long-Term Effects of Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Depression: Evidence for Sustained Efficacy. *Neuropsychopharmacology* 37, 1975–1985. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.44>
- Binder, E.B., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, G.M., Ising, M., Pütz, B., Papiol, S., Seaman, S., Lucae, S., Kohli, M.A., Nickel, T., Künzel, H.E., Fuchs, B., Majer, M., Pfennig, A., Kern, N., Brunner, J., Modell, S., Baghai, T., Deiml, T., Zill, P., Bondy, B., Rupprecht, R., Messer, T., Köhlein, O., Dabitz, H., Brückl, T., Müller, N., Pfister, H., Lieb, R., Mueller, J.C., Löhmussaar, E., Strom, T.M., Bettecken, T., Meitinger, T., Uhr, M., Rein, T., Holsboer, F., Müller-Myhsok, B., 2004. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature Genetics* 36, 1319–1325. <https://doi.org/10.1038/ng1479>
- Bisazza, A., 1981. Social organization and territorial behaviour in three strains of mice. *Bolletino di zoologia* 48, 157–167. <https://doi.org/10.1080/11250008109439329>
- Bjelland, I., Krokstad, S., Mykletun, A., Dahl, A.A., Tell, G.S., Tambs, K., 2008. Does a higher educational level protect against anxiety and depression? The HUNT study. *Social Science & Medicine* 66, 1334–1345. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2007.12.019>
- Björklund, A., Dunnett, S.B., 2007. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences* 30, 194–202. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.006>
- Black, B.E., Holaska, J.M., Rastinejad, F., Paschal, B.M., 2001. DNA binding domains in diverse nuclear receptors function as nuclear export signals. *Curr. Biol.* 11, 1749–1758. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(01\)00537-1](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(01)00537-1)
- Blanchard, R.J., Blanchard, D.C., 1989. Antipredator defensive behaviors in a visible burrow system. *J Comp Psychol* 103, 70–82. <https://doi.org/10.1037/0735-7036.103.1.70>
- Bledsoe, R.K., Montana, V.G., Stanley, T.B., Delves, C.J., Apolito, C.J., McKee, D.D., Consler, T.G., Parks, D.J., Stewart, E.L., Willson, T.M., Lambert, M.H., Moore, J.T., Pearce, K.H., Xu, H.E., 2002. Crystal Structure of the Glucocorticoid Receptor Ligand Binding Domain Reveals a Novel Mode of Receptor Dimerization and Coactivator Recognition. *Cell* 110, 93–105. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00817-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00817-6)
- Bliss, T.V., Lomo, T., 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol. (Lond.)* 232, 331–356. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010273>
- Blomeyer, D., Treutlein, J., Esser, G., Schmidt, M.H., Schumann, G., Laucht, M., 2008. Interaction between CRHR1 Gene and Stressful Life Events Predicts Adolescent Heavy Alcohol Use. *Biological Psychiatry* 63, 146–151. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.026>
- Blumstein, D.T., Im, S., Nicodemus, A., Zugmeyer, C., 2004. Yellow-bellied Marmots (*Marmota flaviventris*) Hibernate Socially. *mamm* 85, 25–29. [https://doi.org/10.1644/1545-1542\(2004\)085<0025:YMMFHS>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1644/1545-1542(2004)085<0025:YMMFHS>2.0.CO;2)
- Bocklisch, C., Pascoli, V., Wong, J.C.Y., House, D.R.C., Yvon, C., de Roo, M., Tan, K.R., Lüscher, C., 2013. Cocaine disinhibits dopamine neurons by potentiation of GABA transmission in the ventral tegmental area. *Science* 341, 1521–1525. <https://doi.org/10.1126/science.1237059>
- Bohus, B., Koolhaas, J.M., Heijnen, C.J., de Boer, O., 1993. Immunological responses to social stress: dependence on social environment and coping abilities. *Neuropsychobiology* 28, 95–99. <https://doi.org/10.1159/000119008>

- Boursot, P., Auffray, J.-C., Britton-Davidian, J., Bonhomme, F., 1993. The Evolution of House Mice. *Annual Review of Ecology and Systematics* 24, 119–152. <https://doi.org/10.1146/annurev.es.24.110193.001003>
- Boyle, M.P., Kolber, B.J., Vogt, S.K., Wozniak, D.F., Muglia, L.J., 2006. Forebrain Glucocorticoid Receptors Modulate Anxiety-Associated Locomotor Activation and Adrenal Responsiveness. *J. Neurosci.* 26, 1971–1978. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2173-05.2006>
- Brady, L.S., Holtzman, S.G., 1981. Locomotor activity in morphine-dependent and post-dependent rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 14, 361–370. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(81\)90403-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(81)90403-2)
- Brain, P.F., Parmigiani, S., 1990. Variation in aggressiveness in house mouse populations. *Biol J Linn Soc* 41, 257–269. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8312.1990.tb00834.x>
- Brandtstädter, J., Baltes-Götz, B., Kirschbaum, C., Hellhammer, D., 1991. Developmental and personality correlates of adrenocortical activity as indexed by salivary cortisol: observations in the age range of 35 to 65 years. *J Psychosom Res* 35, 173–185. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(91\)90072-v](https://doi.org/10.1016/0022-3999(91)90072-v)
- Brebner, K., Wong, T.P., Liu, L., Liu, Y., Campsall, P., Gray, S., Phelps, L., Phillips, A.G., Wang, Y.T., 2005. Nucleus accumbens long-term depression and the expression of behavioral sensitization. *Science* 310, 1340–1343. <https://doi.org/10.1126/science.1116894>
- Breslau, N., Davis, G.C., Schultz, L.R., 2003. Posttraumatic Stress Disorder and the Incidence of Nicotine, Alcohol, and Other Drug Disorders in Persons Who Have Experienced Trauma. *Archives of General Psychiatry* 60, 289. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.3.289>
- Brischoux, F., Chakraborty, S., Brierley, D.I., Ungless, M.A., 2009. Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 4894–4899. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811507106>
- Bromberg-Martin, E.S., Matsumoto, M., Hikosaka, O., 2010. Dopamine in Motivational Control: Rewarding, Aversive, and Alerting. *Neuron* 68, 815–834. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.022>
- Bronson, F.H., 1979. The reproductive ecology of the house mouse. *Q Rev Biol* 54, 265–299.
- Bronson, F.H., Eleftheriou, B.E., 1965. Adrenal Response to Fighting in Mice: Separation of Physical and Psychological Causes. *Science* 147, 627–628. <https://doi.org/10.1126/science.147.3658.627>
- Brown, T.E., Lee, B.R., Mu, P., Ferguson, D., Dietz, D., Ohnishi, Y.N., Lin, Y., Suska, A., Ishikawa, M., Huang, Y.H., Shen, H., Kalivas, P.W., Sorg, B.A., Zukin, R.S., Nestler, E.J., Dong, Y., Schlüter, O.M., 2011. A Silent Synapse-Based Mechanism for Cocaine-Induced Locomotor Sensitization. *J. Neurosci.* 31, 8163–8174. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0016-11.2011>
- Brozoski, T.J., Brown, R.M., Rosvold, H.E., Goldman, P.S., 1979. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 205, 929–932. <https://doi.org/10.1126/science.112679>
- Bubser, M., Schmidt, W.J., 1990. 6-Hydroxydopamine lesion of the rat prefrontal cortex increases locomotor activity, impairs acquisition of delayed alternation tasks, but does not affect uninterrupted tasks in the radial maze. *Behav. Brain Res.* 37, 157–168. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(90\)90091-r](https://doi.org/10.1016/0166-4328(90)90091-r)
- Buhl, J., Sumpter, D.J.T., Couzin, I.D., Hale, J.J., Despland, E., Miller, E.R., Simpson, S.J., 2006. From Disorder to Order in Marching Locusts. *Science* 312, 1402–1406. <https://doi.org/10.1126/science.1125142>
- Burke, R.D., 1986. Pheromones and the gregarious settlement of marine invertebrate larvae. *BULLETIN OF MARINE SCIENCE* 39, 9.
- Burnett, C.J., Li, C., Webber, E., Tsaousidou, E., Xue, S.Y., Brüning, J.C., Krashes, M.J., 2016. Hunger-Driven Motivational State Competition. *Neuron* 92, 187–201. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.08.032>
- Bush, R.R., Mosteller, F., 1951. A mathematical model for simple learning. *Psychol Rev* 58, 313–323. <https://doi.org/10.1037/h0054388>
- Buwalda, B., Felszeghy, K., Horváth, K.M., Nyakas, C., de Boer, S.F., Bohus, B., Koolhaas, J.M., 2001. Temporal and spatial dynamics of corticosteroid receptor down-regulation in rat brain following social defeat. *Physiology & Behavior* 72, 349–354. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(00\)00414-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(00)00414-5)
- Byrne, R.W., Bates, L.A., 2010. Primate social cognition: uniquely primate, uniquely social, or just unique? *Neuron* 65, 815–830. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.010>
- Cabib, S., Oliverio, A., Ventura, R., Lucchese, F., Puglisi-Allegra, S., 1997. Brain dopamine receptor plasticity: testing a diathesis-stress hypothesis in an animal model. *Psychopharmacology (Berl.)* 132, 153–160. <https://doi.org/10.1007/s002130050331>

- Cador, M., Dulluc, J., Mormède, P., 1993. Modulation of the locomotor response to amphetamine by corticosterone. *Neuroscience* 56, 981–988. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90144-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90144-5)
- Cador, M., Robbins, T.W., Everitt, B.J., 1989. Involvement of the amygdala in stimulus-reward associations: Interaction with the ventral striatum. *Neuroscience* 30, 77–86. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90354-0](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90354-0)
- Cai, J.X., Arnsten, A.F.T., 1997. Dose-Dependent Effects of the Dopamine D1 Receptor Agonists A77636 or SKF81297 On Spatial Working Memory in Aged Monkeys 283, 7.
- Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., Filippo, M.D., 2014. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci* 17, 1022–1030. <https://doi.org/10.1038/nn.3743>
- Campbell, K.E., Marsden, P.V., Hurlbert, J.S., 1986. Social resources and socioeconomic status. *Social Networks* 8, 97–117. [https://doi.org/10.1016/S0378-8733\(86\)80017-X](https://doi.org/10.1016/S0378-8733(86)80017-X)
- Cannon, C.M., Palmiter, R.D., 2003. Reward without dopamine. *J. Neurosci.* 23, 10827–10831.
- Cannon, W.B., 1915. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage: An account of recent researches into the function of emotional excitement, Bodily changes in pain, hunger, fear and rage: An account of recent researches into the function of emotional excitement. D Appleton & Company, New York, NY, US. <https://doi.org/10.1037/10013-000>
- Cannon, W.B., Lissák, K., 1939. Evidence for adrenaline in adrenergic neurones. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 125, 765–777. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1939.125.4.765>
- Cao, J.-L., Covington, H.E., Friedman, A.K., Wilkinson, M.B., Walsh, J.J., Cooper, D.C., Nestler, E.J., Han, M.-H., 2010. Mesolimbic Dopamine Neurons in the Brain Reward Circuit Mediate Susceptibility to Social Defeat and Antidepressant Action. *J. Neurosci.* 30, 16453–16458. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3177-10.2010>
- Cardinal, R.N., Parkinson, J.A., Hall, J., Everitt, B.J., 2002. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 26, 321–352. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00007-6](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00007-6)
- Carlsson, A., Waldeck, B., 1958. A Fluorimetric Method for the Determination of Dopamine (3-Hydroxytyramine.). *Acta Physiologica Scandinavica* 44, 293–298. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1958.tb01628.x>
- Carroll, B.J., 1980. Dexamethasone suppression test in depression. *Lancet* 2, 1249. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)92507-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92507-6)
- Carson-Jurica, M.A., Schrader, W.T., O'Malley, B.W., 1990. Steroid Receptor Family: Structure and Functions. *Endocr Rev* 11, 201–220. <https://doi.org/10.1210/edrv-11-2-201>
- Cazorla, M., de Carvalho, F.D., Chohan, M.O., Shegda, M., Chuhma, N., Rayport, S., Ahmari, S.E., Moore, H., Kellendonk, C., 2014. Dopamine D2 receptors regulate the anatomical and functional balance of basal ganglia circuitry. *Neuron* 81, 153–164. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.041>
- Cenci, M.A., 2007. Dopamine dysregulation of movement control in l-DOPA-induced dyskinesia. *Trends in Neurosciences* 30, 236–243. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.005>
- Chaboo, C.S., Friero-Costa, F.A., Gómez-Zurita, J., Westerduijn, R., 2014. Origins and diversification of subsociality in leaf beetles (Coleoptera: Chrysomelidae: Cassidinae: Chrysomelinae). *Journal of Natural History* 48, 2325–2367. <https://doi.org/10.1080/00222933.2014.909060>
- Chambers, L.K., Singleton, G.R., Krebs, C.J., 2000. Movements and Social Organization of Wild House Mice (*Mus Domesticus*) in the Wheatlands of Northwestern Victoria, Australia. *J Mammal* 81, 59–69. [https://doi.org/10.1644/1545-1542\(2000\)081<0059:MASOOW>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1644/1545-1542(2000)081<0059:MASOOW>2.0.CO;2)
- Chatterji, P., 2006. Illicit drug use and educational attainment. *Health Economics* 15, 489–511. <https://doi.org/10.1002/hec.1085>
- Chaudhury, D., Walsh, J.J., Friedman, A.K., Juarez, B., Ku, S.M., Koo, J.W., Ferguson, D., Tsai, H.-C., Pomeranz, L., Christoffel, D.J., Nectow, A.R., Ekstrand, M., Domingos, A., Mazie-Robison, M., Mouzon, E., Lobo, M.K., Neve, R.L., Friedman, J.M., Russo, S.J., Deisseroth, K., Nestler, E.J., Han, M.-H., 2013. Rapid regulation of depression-related behaviors by control of midbrain dopamine neurons. *Nature* 493, 532–536. <https://doi.org/10.1038/nature11713>
- Chen, J., Lipska, B.K., Halim, N., Ma, Q.D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B.S., Hyde, T.M., Herman, M.M., Apud, J., Egan, M.F., Kleinman, J.E., Weinberger, D.R., 2004. Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. *Am J Hum Genet* 75, 807–821.

- Chen, S., Wang, J., Yu, G., Liu, W., Pearce, D., 1997. Androgen and Glucocorticoid Receptor Heterodimer Formation A POSSIBLE MECHANISM FOR MUTUAL INHIBITION OF TRANSCRIPTIONAL ACTIVITY. *J. Biol. Chem.* 272, 14087–14092. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.22.14087>
- Cheney, A.M., Booth, B.M., Borders, T.F., Curran, G.M., 2016. The Role of Social Capital in African Americans' Attempts to Reduce and Quit Cocaine Use. *Substance Use & Misuse* 51, 777–787. <https://doi.org/10.3109/10826084.2016.1155606>
- Christian, J.J., 1971. Population density and reproductive efficiency. *Biol. Reprod.* 4, 248–294. <https://doi.org/10.1093/biolreprod/4.3.248>
- Christian, J.J., Lemunyan, C.D., 1958. Adverse effects of crowding on lactation and reproduction of mice and two generations of their progeny. *Endocrinology* 63, 517–529. <https://doi.org/10.1210/endo-63-5-517>
- Christoffel, D.J., Golden, S.A., Walsh, J.J., Guise, K.G., Heshmati, M., Friedman, A.K., Dey, A., Smith, M., Rebusi, N., Pfau, M., Ables, J.L., Aleyasin, H., Khibnik, L.A., Hodes, G.E., Ben-Dor, G.A., Deisseroth, K., Shapiro, M.L., Malenka, R.C., Ibanez-Tallon, I., Han, M.-H., Russo, S.J., 2015. Excitatory transmission at thalamo-striatal synapses mediates susceptibility to social stress. *Nature Neuroscience* 18, 962–964. <https://doi.org/10.1038/nn.4034>
- Cieślak, P.E., Parkitna, J.R., 2018. Ablation of NMDA receptors in dopamine neurons disrupts attribution of incentive salience to reward-paired stimuli. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/439745>
- Clark, D.B., Lesnick, L., Hegedus, A.M., 1997. Traumas and Other Adverse Life Events in Adolescents With Alcohol Abuse and Dependence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 36, 1744–1751. <https://doi.org/10.1097/00004583-199712000-00023>
- Coe, C.L., Lubach, G.R., Schneider, M.L., Dierschke, D.J., Ershler, W.B., 1992. Early rearing conditions alter immune responses in the developing infant primate. *Pediatrics* 90, 505–509.
- Cohen, S., Alper, C.M., Doyle, W.J., Adler, N., Treanor, J.J., Turner, R.B., 2008. Objective and subjective socioeconomic status and susceptibility to the common cold. *Health Psychol* 27, 268–274. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.27.2.268>
- Cohen, S., Doyle, W.J., Baum, A., 2006a. Socioeconomic status is associated with stress hormones. *Psychosom Med* 68, 414–420. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000221236.37158.b9>
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., Doyle, W.J., Miller, G.E., Frank, E., Rabin, B.S., Turner, R.B., 2012. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 5995–5999. <https://doi.org/10.1073/pnas.1118355109>
- Cohen, S., Schwartz, J.E., Epel, E., Kirschbaum, C., Sidney, S., Seeman, T., 2006b. Socioeconomic status, race, and diurnal cortisol decline in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Psychosom Med* 68, 41–50. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000195967.51768.ea>
- Colas-Zelin, D., Light, K., Kolata, S., Wass, C., Denman-Brice, A., Rios, C., Szalk, K., Matzel, L.D., 2012. The Imposition of, but not the Propensity for, Social Subordination Impairs Exploratory Behaviors and General Cognitive Abilities. *Behav Brain Res* 232, 294–305. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.04.017>
- Cole, B.J., Cador, M., Stinus, L., Rivier, J., Vale, W., Koob, G.F., Le Moal, M., 1990. Central administration of a CRF antagonist blocks the development of stress-induced behavioral sensitization. *Brain Research* 512, 343–346. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90646-S](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90646-S)
- Cole, B.J., Koob, G.F., 1989. Low doses of corticotropin-releasing factor potentiate amphetamine-induced stereotyped behavior. *Psychopharmacology* 99, 27–33. <https://doi.org/10.1007/BF00634448>
- Cole, S.L., Robinson, M.J.F., Berridge, K.C., 2018. Optogenetic self-stimulation in the nucleus accumbens: D1 reward versus D2 ambivalence. *PLOS ONE* 13, e0207694. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207694>
- Collingwood, T., Urnov, F., Wolffe, A., 1999. Nuclear receptors: coactivators, corepressors and chromatin remodeling in the control of transcription. *Journal of Molecular Endocrinology* 255–275. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0230255>
- Cook, J.L., den Ouden, H.E.M., Heyes, C.M., Cools, R., 2014. The social dominance paradox. *Curr. Biol.* 24, 2812–2816. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.10.014>
- Cooper, M.A., Clinard, C.T., Morrison, K.E., 2015. Neurobiological Mechanisms Supporting Experience-Dependent Resistance to Social Stress. *Neuroscience* 291, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.072>
- Cordero, M.I., Sandi, C., 2007. Stress Amplifies Memory for Social Hierarchy. *Front Neurosci* 1, 175–184. <https://doi.org/10.3389/neuro.01.1.1.013.2007>

- Corominas, M., Roncero, C., Casas, M., 2010. Corticotropin releasing factor and neuroplasticity in cocaine addiction. *Life Sciences* 86, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.11.005>
- Coulson, J.O., Coulson, T.D., 2013. Reexamining Cooperative Hunting in Harris's Hawk (*Parabuteo unicinctus*): Large Prey or Challenging Habitats? *tau* 130, 548–552. <https://doi.org/10.1525/auk.2013.120063>
- Covington, H.E., Lobo, M.K., Maze, I., Vialou, V., Hyman, J.M., Zaman, S., LaPlant, Q., Mouzon, E., Ghose, S., Tamminga, C.A., Neve, R.L., Deisseroth, K., Nestler, E.J., 2010. Antidepressant Effect of Optogenetic Stimulation of the Medial Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 30, 16082–16090. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1731-10.2010>
- Creel, S., 2001. Social dominance and stress hormones. *Trends in Ecology & Evolution* 16, 491–497. [https://doi.org/10.1016/S0169-5347\(01\)02227-3](https://doi.org/10.1016/S0169-5347(01)02227-3)
- Creel, S., Creel, N., Wildt, D.E., Monfort, S.L., 1992. Behavioural and endocrine mechanisms of reproductive suppression in Serengeti dwarf mongooses. *Animal Behaviour* 43, 231–245. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(05\)80219-2](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(05)80219-2)
- Creel, S., Creel, N.M., 1995. Communal hunting and pack size in African wild dogs, *Lycaon pictus*. *Animal Behaviour* 50, 1325–1339. [https://doi.org/10.1016/0003-3472\(95\)80048-4](https://doi.org/10.1016/0003-3472(95)80048-4)
- Creel, S., Creel, N.M., 1991. Energetics, reproductive suppression and obligate communal breeding in carnivores. *Behavioral Ecology and Sociobiology* 28. <https://doi.org/10.1007/BF00175099>
- Crespi, B.J., 2005. Social sophistry : logos and mythos in the forms of cooperation.
- Crespi, B.J., Yanega, D., 1995. The definition of eusociality. *Behavioral Ecology* 6, 109–115. <https://doi.org/10.1093/beheco/6.1.109>
- Crews, D., 2003. The development of phenotypic plasticity: Where biology and psychology meet. *Developmental Psychobiology* 43, 1–10. <https://doi.org/10.1002/dev.10115>
- Crowcroft, P., 1955. Territoriality in Wild House Mice, *Mus musculus* L. *J Mammal* 36, 299–301. <https://doi.org/10.2307/1375908>
- Crowcroft, P., Rowe, F.P., 1963. Social organization and territorial behaviour in the wild house mouse (*Mus Musculus* L.). *Proceedings of the Zoological Society of London* 140, 517–531. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7998.1963.tb01871.x>
- Cui, G., Jun, S.B., Jin, X., Pham, M.D., Vogel, S.S., Lovinger, D.M., Costa, R.M., 2013. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature* 494, 238–242. <https://doi.org/10.1038/nature11846>
- Cullinan, W.E., Herman, J.P., Watson, S.J., 1993. Ventral subicular interaction with the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence for a relay in the bed nucleus of the stria terminalis. *J. Comp. Neurol.* 332, 1–20. <https://doi.org/10.1002/cne.903320102>
- Cummins, D.D., 2000. How the Social Environment Shaped the Evolution of Mind. *Synthese* 122, 3–28. <https://doi.org/10.1023/A:1005263825428>
- Czéh, B., Michaelis, T., Watanabe, T., Frahm, J., de Biurrun, G., van Kampen, M., Bartolomucci, A., Fuchs, E., 2001. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 12796–12801. <https://doi.org/10.1073/pnas.211427898>
- Czoty, P.W., Gage, H.D., Nader, M.A., 2010. Differences in D2 dopamine receptor availability and reaction to novelty in socially housed male monkeys during abstinence from cocaine. *Psychopharmacology* 208, 585–592. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1756-4>
- Czoty, P.W., McCabe, C., Nader, M.A., 2005. Assessment of the Relative Reinforcing Strength of Cocaine in Socially Housed Monkeys Using a Choice Procedure. *J Pharmacol Exp Ther* 312, 96–102. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.073411>
- Czoty, P.W., Nader, M.A., 2013. Effects of Dopamine D2/D3 Receptor Ligands on Food-Cocaine Choice in Socially Housed Male *Cynomolgus* Monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 344, 329–338. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.201012>
- Dalley, J.W., Fryer, T.D., Brichard, L., Robinson, E.S.J., Theobald, D.E.H., Lääne, K., Peña, Y., Murphy, E.R., Shah, Y., Probst, K., Abakumova, I., Aigbirhio, F.I., Richards, H.K., Hong, Y., Baron, J.-C., Everitt, B.J., Robbins, T.W., 2007. Nucleus Accumbens D2/3 Receptors Predict Trait Impulsivity and Cocaine Reinforcement. *Science* 315, 1267–1270. <https://doi.org/10.1126/science.1137073>
- D'amato, F.R., 1991. Courtship ultrasonic vocalizations and social status in mice. *Animal Behaviour* 41, 875–885. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(05\)80354-9](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(05)80354-9)

- D'Amato, F.R., 1988. Effects of male social status on reproductive success and on behavior in mice (*Mus musculus*). *J Comp Psychol* 102, 146–151. <https://doi.org/10.1037/0735-7036.102.2.146>
- Danjo, T., Yoshimi, K., Funabiki, K., Yawata, S., Nakanishi, S., 2014. Aversive behavior induced by optogenetic inactivation of ventral tegmental area dopamine neurons is mediated by dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111, 6455–6460. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404323111>
- D'Ardenne, K., McClure, S.M., Nystrom, L.E., Cohen, J.D., 2008. BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science* 319, 1264–1267. <https://doi.org/10.1126/science.1150605>
- David, D.J., Samuels, B.A., Rainer, Q., Wang, J.-W., Marsteller, D., Mendez, I., Drew, M., Craig, D.A., Guiard, B.P., Guilloux, J.-P., Artymyshyn, R.P., Gardier, A.M., Gerald, C., Antonijevic, I.A., Leonardo, E.D., Hen, R., 2009. Neurogenesis-Dependent and -Independent Effects of Fluoxetine in an Animal Model of Anxiety/Depression. *Neuron* 62, 479–493. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.04.017>
- Davies, T.H., Ning, Y.-M., Sánchez, E.R., 2002. A New First Step in Activation of Steroid Receptors HORMONE-INDUCED SWITCHING OF FKBP51 AND FKBP52 IMMUNOPHILINS. *J. Biol. Chem.* 277, 4597–4600. <https://doi.org/10.1074/jbc.C100531200>
- Davitz, J.R., Mason, D.J., 1955. Socially facilitated reduction of a fear response in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 48, 149–151. <https://doi.org/10.1037/h0046411>
- Day, J.J., Roitman, M.F., Wightman, R.M., Carelli, R.M., 2007. Associative learning mediates dynamic shifts in dopamine signaling in the nucleus accumbens. *Nat. Neurosci.* 10, 1020–1028. <https://doi.org/10.1038/nn1923>
- Day, M., Wang, Z., Ding, J., An, X., Ingham, C.A., Shering, A.F., Wokosin, D., Ilijic, E., Sun, Z., Sampson, A.R., Mugnaini, E., Deutch, A.Y., Sesack, S.R., Arbuthnott, G.W., Surmeier, D.J., 2006. Selective elimination of glutamatergic synapses on striatopallidal neurons in Parkinson disease models. *Nat. Neurosci.* 9, 251–259. <https://doi.org/10.1038/nn1632>
- Dayas, C.V., Buller, K.M., Crane, J.W., Xu, Y., Day, T.A., 2001. Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *Eur. J. Neurosci.* 14, 1143–1152. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01733.x>
- Dayas, C.V., Buller, K.M., Day, T.A., 1999. Neuroendocrine responses to an emotional stressor: evidence for involvement of the medial but not the central amygdala. *European Journal of Neuroscience* 11, 2312–2322. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00645.x>
- de Boer, S.F., de Beun, R., Slangen, J.L., van der Gugten, J., 1990. Dynamics of plasma catecholamine and corticosterone concentrations during reinforced and extinguished operant behavior in rats. *Physiology & Behavior* 47, 691–698. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90079-J](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90079-J)
- de Frias, C.M., Marklund, P., Eriksson, E., Larsson, A., Oman, L., Annerbrink, K., Bäckman, L., Nilsson, L.-G., Nyberg, L., 2010. Influence of COMT gene polymorphism on fMRI-assessed sustained and transient activity during a working memory task. *J Cogn Neurosci* 22, 1614–1622. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21318>
- de Jong, T.R., Chauhe, M., Harris, B.N., Saltzman, W., 2009. From here to paternity: Neural correlates of the onset of paternal behavior in California mice (*Peromyscus californicus*). *Hormones and Behavior* 56, 220–231. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.05.001>
- de Kloet, E.R., Joëls, M., Holsboer, F., 2005. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience* 6, 463–475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>
- de Kloet, E.R., Molendijk, M.L., 2016. Coping with the Forced Swim Stressor: Towards Understanding an Adaptive Mechanism. *Neural Plasticity*. <https://doi.org/10.1155/2016/6503162>
- DEAN, M.D., ARDLIE, K.G., NACHMAN, M., W., 2006. The frequency of multiple paternity suggests that sperm competition is common in house mice (*Mus domesticus*). *Mol Ecol* 15, 4141–4151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2006.03068.x>
- Deco, G., Rolls, E.T., 2005. Attention, short-term memory, and action selection: A unifying theory. *Progress in Neurobiology* 76, 236–256. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.08.004>
- den Boon, F.S., Sarabdjitsingh, R.A., 2017. Circadian and ultradian patterns of HPA-axis activity in rodents: Significance for brain functionality. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 31, 445–457. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.09.001>

- Dépret, E., Fiske, S.T., 1993. Social Cognition and Power: Some Cognitive Consequences of Social Structure as a Source of Control Deprivation, in: Weary, G., Gleicher, F., Marsh, K.L. (Eds.), *Control Motivation and Social Cognition*. Springer, New York, NY, pp. 176–202. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-8309-3_7
- Deroche-Gamonet, V., Sillaber, I., Aouizerate, B., Izawa, R., Jaber, M., Ghodzland, S., Kellendonk, C., Moal, M.L., Spanagel, R., Schütz, G., Tronche, F., Piazza, P.V., 2003. The Glucocorticoid Receptor as a Potential Target to Reduce Cocaine Abuse. *J. Neurosci.* 23, 4785–4790. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-11-04785.2003>
- Descamps, S., 2019. Breeding synchrony and predator specialization: A test of the predator swamping hypothesis in seabirds. *Ecol Evol* 9, 1431–1436. <https://doi.org/10.1002/ece3.4863>
- Descarries, L., Lemay, B., Doucet, G., Berger, B., 1987. Regional and laminar density of the dopamine innervation in adult rat cerebral cortex. *Neuroscience* 21, 807–824. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(87\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(87)90038-8)
- Desjardins, C., Maruniak, J.A., Bronson, F.H., 1973. Social Rank in House Mice: Differentiation Revealed by Ultraviolet Visualization of Urinary Marking Patterns. *Science* 182, 939–941. <https://doi.org/10.1126/science.182.4115.939>
- Devan, B.D., Hong, N.S., McDonald, R.J., 2011. Parallel associative processing in the dorsal striatum: Segregation of stimulus–response and cognitive control subregions. *Neurobiology of Learning and Memory* 96, 95–120. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.06.002>
- Dewsbury, D.A., 1981. Social dominance, copulatory behavior, and differential reproduction in deer mice (*Peromyscus maniculatus*). *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 95, 880–895. <https://doi.org/10.1037/h0077842>
- Di Chiara, G., 2002. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behavioural Brain Research* 137, 75–114. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00286-3](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00286-3)
- Di Chiara, G., Imperato, A., 1988. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 85, 5274–5278. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.14.5274>
- Diorio, D., Viau, V., Meaney, M.J., 1993. The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic–pituitary–adrenal responses to stress. *J. Neurosci.* 13, 3839–3847. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-09-03839.1993>
- Do, J., Kim, J.-I., Bakes, J., Lee, K., Kaang, B.-K., 2012. Functional roles of neurotransmitters and neuromodulators in the dorsal striatum. *Learn. Mem.* 20, 21–28. <https://doi.org/10.1101/lm.025015.111>
- Dohrenwend, B.P., 2000. The role of adversity and stress in psychopathology: some evidence and its implications for theory and research. *J Health Soc Behav* 41, 1–19.
- Dölen, G., Darvishzadeh, A., Huang, K.W., Malenka, R.C., 2013. Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature* 501, 179–184. <https://doi.org/10.1038/nature12518>
- Dong, Y., Nestler, E.J., 2014. The neural rejuvenation hypothesis of cocaine addiction. *Trends in Pharmacological Sciences* 35, 374–383. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.05.005>
- Dorn, L.D., Burgess, E.S., Dubbert, B., Simpson, S.-E., Friedman, T., Kllng, M., Gold, P.W., Chrousos, G.P., 1995. Psychopathology in patients with endogenous Cushing’s syndrome: ‘atypical’ or melancholic features. *Clinical Endocrinology* 43, 433–442. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb02614.x>
- Dorn, L.D., Burgess, E.S., Friedman, T.C., Dubbert, B., Gold, P.W., Chrousos, G.P., 1997. The Longitudinal Course of Psychopathology in Cushing’s Syndrome after Correction of Hypercortisolism. *None* 82, 912–919. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.3.3834>
- Dostert, A., Heinzl, T., 2004. Negative glucocorticoid receptor response elements and their role in glucocorticoid action. *Curr. Pharm. Des.* 10, 2807–2816. <https://doi.org/10.2174/1381612043383601>
- Dowd, J.B., Simanek, A.M., Aiello, A.E., 2009. Socio-economic status, cortisol and allostatic load: a review of the literature. *International Journal of Epidemiology* 38, 1297–1309. <https://doi.org/10.1093/ije/dyp277>
- Drevets, W., Videen, T., Price, J., Preskorn, S., Carmichael, S., Raichle, M., 1992. A functional anatomical study of unipolar depression. *The Journal of Neuroscience* 12, 3628–3641. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-09-03628.1992>
- Drews, C., 1993. The Concept and Definition of Dominance in Animal Behaviour. *Behaviour* 125, 283–313.

- Drickamer, null, Gowaty, null, Holmes, null, 2000. Free female mate choice in house mice affects reproductive success and offspring viability and performance. *Anim Behav* 59, 371–378. <https://doi.org/10.1006/anbe.1999.1316>
- Drickamer, L.C., 1992. Oestrous female house mice discriminate dominant from subordinate males and sons of dominant from sons of subordinate males by odour cues. *Animal Behaviour* 43, 868–870. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(05\)80212-X](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(05)80212-X)
- Drickamer, L.C., Gowaty, P.A., Holmes, C.M., 2000. Free female mate choice in house mice affects reproductive success and offspring viability and performance. *Animal Behaviour* 59, 371–378. <https://doi.org/10.1006/anbe.1999.1316>
- Drickamer, L.C., Gowaty, P.A., Wagner, D.M., 2003. Free mutual mate preferences in house mice affect reproductive success and offspring performance. *Animal Behaviour* 65, 105–114. <https://doi.org/10.1006/anbe.2002.2027>
- Dudchenko, P.A., 2004. An overview of the tasks used to test working memory in rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 28, 699–709. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.002>
- Duffy, J.E., 1996. Eusociality in a coral-reef shrimp. *Nature* 381, 512–514. <https://doi.org/10.1038/381512a0>
- Durieux, P.F., Bearzatto, B., Guiducci, S., Buch, T., Waisman, A., Zoli, M., Schiffmann, S.N., de Kerchove d'Exaerde, A., 2009. D2R striatopallidal neurons inhibit both locomotor and drug reward processes. *Nature Neuroscience* 12, 393–395. <https://doi.org/10.1038/nn.2286>
- Durieux, P.F., Schiffmann, S.N., de Kerchove d'Exaerde, A., 2012. Differential regulation of motor control and response to dopaminergic drugs by D1R and D2R neurons in distinct dorsal striatum subregions. *EMBO J.* 31, 640–653. <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.400>
- Ebensperger, L.A., 2001. A review of the evolutionary causes of rodent group-living. *Mammal Research* 2, 115–144. <https://doi.org/10.1007/BF03192423>
- Edinger, K.L., Frye, C.A., 2007. Androgens' performance-enhancing effects in the inhibitory avoidance and water maze tasks may involve actions at intracellular androgen receptors in the dorsal hippocampus. *Neurobiology of Learning and Memory* 87, 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.08.008>
- Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Mazzanti, C.M., Straub, R.E., Goldman, D., Weinberger, D.R., 2001. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 6917–6922. <https://doi.org/10.1073/pnas.111134598>
- Eikemo, T.A., Huisman, M., Bambra, C., Kunst, A.E., 2008. Health inequalities according to educational level in different welfare regimes: a comparison of 23 European countries. *Sociology of Health & Illness* 30, 565–582. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2007.01073.x>
- Eisenberg, R.M., 1966. The Regulation of Density in a Natural Population of the Pond Snail, *Lymnaea Elodes*. *Ecology* 47, 889–906. <https://doi.org/10.2307/1935637>
- Ellwood, I.T., Patel, T., Wadia, V., Lee, A.T., Liptak, A.T., Bender, K.J., Sohal, V.S., 2017. Tonic or Phasic Stimulation of Dopaminergic Projections to Prefrontal Cortex Causes Mice to Maintain or Deviate from Previously Learned Behavioral Strategies. *The Journal of Neuroscience* 37, 8315–8329. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1221-17.2017>
- Ellyson, S.L., Dovidio, J.F., 1985. Power, Dominance, and Nonverbal Behavior: Basic Concepts and Issues, in: Ellyson, S.L., Dovidio, J.F. (Eds.), *Power, Dominance, and Nonverbal Behavior*, Springer Series in Social Psychology. Springer, New York, NY, pp. 1–27. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-5106-4_1
- Emery, N.J., Capitanio, J.P., Mason, W.A., Machado, C.J., Mendoza, S.P., Amaral, D.G., 2001. The effects of bilateral lesions of the amygdala on dyadic social interactions in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Behav. Neurosci.* 115, 515–544.
- Ena, S., De Kerchove D'Exaerde, A., Schiffmann, S.N., 2011. Unraveling the Differential Functions and Regulation of Striatal Neuron Sub-Populations in Motor Control, Reward, and Motivational Processes. *Front. Behav. Neurosci.* 5. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00047>
- Engblom, D., Bilbao, A., Sanchis-Segura, C., Dahan, L., Perreau-Lenz, S., Bolland, B., Parkitna, J.R., Luján, R., Halbout, B., Mameli, M., Parlato, R., Sprengel, R., Lüscher, C., Schütz, G., Spanagel, R., 2008. Glutamate receptors on dopamine neurons control the persistence of cocaine seeking. *Neuron* 59, 497–508. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.07.010>
- Enoch, M.-A., Shen, P.-H., Ducci, F., Yuan, Q., Liu, J., White, K.V., Albaugh, B., Hodgkinson, C.A., Goldman, D., 2008. Common Genetic Origins for EEG, Alcoholism and Anxiety: The Role of CRH-BP. *PLoS ONE* 3, e3620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003620>

- Enter, D., Colzato, L.S., Roelofs, K., 2012. Dopamine transporter polymorphisms affect social approach-avoidance tendencies. *Genes, Brain and Behavior* 11, 671–676. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2012.00791.x>
- Erb, S., Shaham, Y., Stewart, J., 1998. The Role of Corticotropin-Releasing Factor and Corticosterone in Stress- and Cocaine-Induced Relapse to Cocaine Seeking in Rats. *J. Neurosci.* 18, 5529–5536. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-14-05529.1998>
- Ericsson, A., Arias, C., Sawchenko, P.E., 1997. Evidence for an Intramedullary Prostaglandin-Dependent Mechanism in the Activation of Stress-Related Neuroendocrine Circuitry by Intravenous Interleukin-1. *J. Neurosci.* 17, 7166–7179. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-18-07166.1997>
- Ernst, U.R., Hiel, M.B.V., Depuydt, G., Boerjan, B., Loof, A.D., Schoofs, L., 2015. Epigenetics and locust life phase transitions. *Journal of Experimental Biology* 218, 88–99. <https://doi.org/10.1242/jeb.107078>
- Etkin, A., Prater, K.E., Schatzberg, A.F., Menon, V., Greicius, M.D., 2009. Disrupted Amygdalar Subregion Functional Connectivity and Evidence of a Compensatory Network in Generalized Anxiety Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 66, 1361–1372. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.104>
- Evans, D.L., Charney, D.S., Lewis, L., Golden, R.N., Gorman, J.M., Krishnan, K.R.R., Nemeroff, C.B., Bremner, J.D., Carney, R.M., Coyne, J.C., Delong, M.R., Frasure-Smith, N., Glassman, A.H., Gold, P.W., Grant, I., Gwyther, L., Ironson, G., Johnson, R.L., Kanner, A.M., Katon, W.J., Kaufmann, P.G., Keefe, F.J., Ketter, T., Laughren, T.P., Leserman, J., Lyketsos, C.G., McDonald, W.M., McEwen, B.S., Miller, A.H., Musselman, D., O'Connor, C., Petitto, J.M., Pollock, B.G., Robinson, R.G., Roose, S.P., Rowland, J., Sheline, Y., Sheps, D.S., Simon, G., Spiegel, D., Stunkard, A., Sunderland, T., Tibbits, P., Valvo, W.J., 2005. Mood Disorders in the Medically Ill: Scientific Review and Recommendations. *Biological Psychiatry* 58, 175–189. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.001>
- Evans, P., Der, G., Ford, G., Hucklebridge, F., Hunt, K., Lambert, S., 2000. Social class, sex, and age differences in mucosal immunity in a large community sample. *Brain Behav. Immun.* 14, 41–48. <https://doi.org/10.1006/brbi.1999.0571>
- Everitt, B.J., Cador, M., Robbins, T.W., 1989. Interactions between the amygdala and ventral striatum in stimulus-reward associations: Studies using a second-order schedule of sexual reinforcement. *Neuroscience* 30, 63–75. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90353-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90353-9)
- Everitt, B.J., Robbins, T.W., 2013. From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 1946–1954. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.010>
- Fasano, C., Bourque, M.-J., Lapointe, G., Leo, D., Thibault, D., Haber, M., Kortleven, C., Desgroseillers, L., Murai, K.K., Trudeau, L.-É., 2013. Dopamine facilitates dendritic spine formation by cultured striatal medium spiny neurons through both D1 and D2 dopamine receptors. *Neuropharmacology* 67, 432–443. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.11.030>
- Faulkes, C.G., Bennett, N.C., 2013. Plasticity and constraints on social evolution in African mole-rats: ultimate and proximate factors. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 368. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0347>
- Feder, Y., Neshet, E., Ogran, A., Kreinin, A., Malatynska, E., Yadid, G., Pinhasov, A., 2010. Selective breeding for dominant and submissive behavior in Sabra mice. *Journal of Affective Disorders* 126, 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.03.018>
- Feldman, S., Conforti, N., Itzik, A., Weidenfeld, J., 1994. Differential effect of amygdaloid lesions on CRF-41, ACTH and corticosterone responses following neural stimuli. *Brain Res.* 658, 21–26. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(09\)90005-1](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(09)90005-1)
- Felix-Ortiz, A.C., Burgos-Robles, A., Bhagat, N.D., Leppla, C.A., Tye, K.M., 2016. Bidirectional modulation of anxiety-related and social behaviors by amygdala projections to the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 321, 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.041>
- Ferguson, S.M., Eskenazi, D., Ishikawa, M., Wanat, M.J., Phillips, P.E.M., Dong, Y., Roth, B.L., Neumaier, J.F., 2011. Transient neuronal inhibition reveals opposing roles of indirect and direct pathways in sensitization. *Nat. Neurosci.* 14, 22–24. <https://doi.org/10.1038/nn.2703>
- Ferrari, P.F., Palanza, P., Parmigiani, S., Rodgers, R.J., 1998. Interindividual variability in Swiss male mice: relationship between social factors, aggression, and anxiety. *Physiol. Behav.* 63, 821–827. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(97\)00544-1](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(97)00544-1)

- Figueiredo, H.F., Bruestle, A., Bodie, B., Dolgas, C.M., Herman, J.P., 2003. The medial prefrontal cortex differentially regulates stress-induced c-fos expression in the forebrain depending on type of stressor. *European Journal of Neuroscience* 18, 2357–2364. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02932.x>
- Finlay, J.M., Zigmond, M.J., Abercrombie, E.D., 1995. Increased dopamine and norepinephrine release in medial prefrontal cortex induced by acute and chronic stress: Effects of diazepam. *Neuroscience* 64, 619–628. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)00331-X](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)00331-X)
- Fiorillo, C.D., Newsome, W.T., Schultz, W., 2008. The temporal precision of reward prediction in dopamine neurons. *Nat. Neurosci.* 11, 966–973. <https://doi.org/10.1038/nn.2159>
- Flagel, S.B., Clark, J.J., Robinson, T.E., Mayo, L., Czuj, A., Willuhn, I., Akers, C.A., Clinton, S.M., Phillips, P.E.M., Akil, H., 2011. A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. *Nature* 469, 53–57. <https://doi.org/10.1038/nature09588>
- Forbes, S.H., Adams, R.M.M., Bitney, C., Kukuk, P.F., 2002. Extended Parental Care in Communal Social Groups. *J Insect Sci* 2.
- Ford, C.P., 2014. The role of D2-autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission. *Neuroscience* 282, 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.01.025>
- Forestier, T., 2018. Socio-olfactory world and food selection in the house mouse, *Mus musculus domesticus* 275.
- Fox, H.E., White, S.A., Kao, M.H.F., Fernald, R.D., 1997. Stress and Dominance in a Social Fish. *J. Neurosci.* 17, 6463–6469. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-16-06463.1997>
- Francis, D., Diorio, J., Liu, D., Meaney, M.J., 1999. Nongenomic Transmission Across Generations of Maternal Behavior and Stress Responses in the Rat 286, 5.
- Francis, R.C., 1984. The Effects of Bidirectional Selection for Social Dominance On Agonistic Behavior and Sex Ratios in the Paradise Fish (*Macropodus Opercularis*). *Behaviour* 90, 25–44. <https://doi.org/10.1163/156853984X00542>
- Francis, T.C., Chandra, R., Friend, D.M., Finkel, E., Dayrit, G., Miranda, J., Brooks, J.M., Iniguez, S.D., O'Donnell, P., Kravitz, A., Lobo, M.K., 2015. Nucleus Accumbens Medium Spiny Neuron Subtypes Mediate Depression-Related Outcomes to Social Defeat Stress. *Biological Psychiatry* 77, 212–222. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.021>
- Franklin, T.B., Silva, B.A., Perova, Z., Marrone, L., Masferrer, M.E., Zhan, Y., Kaplan, A., Greetham, L., Verrechia, V., Halman, A., Pagella, S., Vyssotski, A.L., Illarionova, A., Grinevich, V., Branco, T., Gross, C.T., 2017. Prefrontal cortical control of a brainstem social behavior circuit. *Nature Neuroscience* 20, 260–270. <https://doi.org/10.1038/nn.4470>
- Freeman, A., Tyrovolas, S., Koyanagi, A., Chatterji, S., Leonardi, M., Ayuso-Mateos, J.L., Tobiasz-Adamczyk, B., Koskinen, S., Rummel-Kluge, C., Haro, J.M., 2016. The role of socio-economic status in depression: results from the COURAGE (aging survey in Europe). *BMC Public Health* 16. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3638-0>
- Freneau, R.T., Duncan, G.E., Fornaretto, M.G., Dearry, A., Gingrich, J.A., Breese, G.R., Caron, M.G., 1991. Localization of D1 dopamine receptor mRNA in brain supports a role in cognitive, affective, and neuroendocrine aspects of dopaminergic neurotransmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88, 3772–3776. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.9.3772>
- Frommen, J.G., Mehrlis, M., Bakker, T.C.M., 2009. Predator-inspection behaviour in female three-spined sticklebacks *Gasterosteus aculeatus* is associated with status of gravidity. *Journal of Fish Biology* 75, 2143–2153. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8649.2009.02408.x>
- Frye, C.A., Paris, J.J., Osborne, D.M., Campbell, J.C., Kippin, T.E., 2011. Prenatal Stress Alters Progesterones to Mediate Susceptibility to Sex-Typical, Stress-Sensitive Disorders, such as Drug Abuse: A Review. *Frontiers in Psychiatry* 2. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00052>
- Fujii, N., Hihara, S., Nagasaka, Y., Iriki, A., 2009. Social state representation in prefrontal cortex. *Soc Neurosci* 4, 73–84. <https://doi.org/10.1080/17470910802046230>
- Fujiyama, F., Sohn, J., Nakano, T., Furuta, T., Nakamura, K.C., Matsuda, W., Kaneko, T., 2011. Exclusive and common targets of neostriatofugal projections of rat striosome neurons: a single neuron-tracing study using a viral vector. *European Journal of Neuroscience* 33, 668–677. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07564.x>
- Gadek-Michalska, A., Bugajski, J., 2003. Repeated handling, restraint, or chronic crowding impair the hypothalamic-pituitary-adrenocortical response to acute restraint stress. *J. Physiol. Pharmacol.* 54, 449–459.

- Gadow, K.D., DeVincent, C., Schneider, J., 2008. Predictors of Psychiatric Symptoms in Children with an Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 38, 1710–1720. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0556-8>
- Galef, Bennett, G.A., 1995. Norway Rats' Communication About Foods and Feeding Sites.
- Gamallo, A., Villanua, A., Trancho, G., Fraile, A., 1986. Stress adaptation and adrenal activity in isolated and crowded rats. *Physiology & Behavior* 36, 217–221. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(86\)90006-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(86)90006-5)
- Gan, Z., Li, Yihan, Xie, D., Shao, C., Yang, F., Shen, Y., Zhang, N., Zhang, G., Tian, T., Yin, A., Chen, C., Liu, Jun, Tang, C., Zhang, Z., Liu, Jia, Sang, W., Wang, X., Liu, T., Wei, Q., Xu, Y., Sun, Ling, Wang, S., Li, C., Hu, C., Cui, Y., Liu, Y., Li, Ying, Zhao, X., Zhang, L., Sun, Lixin, Chen, Yunchun, Zhang, Y., Ning, Y., Shi, S., Chen, Yiping, Kendler, K.S., Flint, J., Zhang, J., 2012. The impact of educational status on the clinical features of major depressive disorder among Chinese women. *J Affect Disord* 136, 988–992. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.046>
- García, A., Martí, O., Vallès, A., Dal-Zotto, S., Armario, A., 2000. Recovery of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Response to Stress. *Neuroendocrinology* 72, 114–125. <https://doi.org/10.1159/000054578>
- Garner, J.P., Gaskill, B.N., Pritchett-Corning, K.R., 2016. Two of a Kind or a Full House? Reproductive Suppression and Alloparenting in Laboratory Mice. *PLOS ONE* 11, e0154966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154966>
- Garza, A.S., Khan, S.H., Moure, C.M., Edwards, D.P., Kumar, R., 2011. Binding-Folding Induced Regulation of AF1 Transactivation Domain of the Glucocorticoid Receptor by a Cofactor That Binds to Its DNA Binding Domain. *PLoS One* 6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025875>
- Gavin, A.R., Walton, E., Chae, D.H., Alegria, M., Jackson, J.S., Takeuchi, D., 2010. The Associations between Socioeconomic Status and Major Depressive Disorder Among Blacks, Latinos, Asians, and Non-Hispanic Whites: Findings from The Collaborative Psychiatric Epidemiology Studies. *Psychol Med* 40, 51–61. <https://doi.org/10.1017/S0033291709006023>
- George, O., Koob, G.F., 2010. Individual Differences in Prefrontal Cortex Function and the Transition from Drug Use to Drug Dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 35, 232–247. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.05.002>
- Gerfen, C., Engber, T., Mahan, L., Susel, Z., Chase, T., Monsma, F., Sibley, D., 1990. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250, 1429–1432. <https://doi.org/10.1126/science.2147780>
- Gerfen, C.R., 1992. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci.* 15, 133–139. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90355-c](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90355-c)
- Gerfen, C.R., Surmeier, D.J., 2011. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu. Rev. Neurosci.* 34, 441–466. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113641>
- Gerlach, G., 1990. Dispersal mechanisms in a captive wild house mouse population (*Mus domesticus* Ruddy). *Biological Journal of the Linnean Society* 41, 271–277. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8312.1990.tb00835.x>
- Gertler, T.S., Chan, C.S., Surmeier, D.J., 2008. Dichotomous Anatomical Properties of Adult Striatal Medium Spiny Neurons. *Journal of Neuroscience* 28, 10814–10824. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2660-08.2008>
- Giammanco, M., Tabacchi, G., Giammanco, S., Di Majo, D., La Guardia, M., 2005. Testosterone and aggressiveness. *Med. Sci. Monit.* 11, RA136-145.
- Ginther, A.J., Snowdon, C.T., 2009. Expectant parents groom adult sons according to previous alloparenting in a biparental cooperatively breeding primate. *Animal Behaviour* 78, 287–297. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2009.04.020>
- Goeders, N.E., Guerin, G.F., 1996. Effects of surgical and pharmacological adrenalectomy on the initiation and maintenance of intravenous cocaine self-administration in rats. *Brain Res.* 722, 145–152. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00206-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00206-5)
- Gogos, J.A., Morgan, M., Luine, V., Santha, M., Ogawa, S., Pfaff, D., Karayiorgou, M., 1998. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 9991–9996. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.17.9991>
- Golden, S.A., Covington, H.E., Berton, O., Russo, S.J., 2011. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. *Nature Protocols* 6, 1183–1191. <https://doi.org/10.1038/nprot.2011.361>
- Goldstein, R.Z., Volkow, N.D., 2011. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience* 12, 652–669. <https://doi.org/10.1038/nrn3119>

- Good, C.H., Lupica, C.R., 2010. Afferent-Specific AMPA Receptor Subunit Composition and Regulation of Synaptic Plasticity in Midbrain Dopamine Neurons by Abused Drugs. *Journal of Neuroscience* 30, 7900–7909. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1507-10.2010>
- Goodman, E., Adler, N.E., Daniels, S.R., Morrison, J.A., Slap, G.B., Dolan, L.M., 2003. Impact of Objective and Subjective Social Status on Obesity in a Biracial Cohort of Adolescents. *Obesity Research* 11, 1018–1026. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.140>
- Goodson, J.L., 2005. The vertebrate social behavior network: Evolutionary themes and variations. *Hormones and Behavior* 48, 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.02.003>
- Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B.S., Flügge, G., Fuchs, E., 1998. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *PNAS* 95, 3168–3171. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.3168>
- Gould, R.W., Czoty, P.W., Porrino, L.J., Nader, M.A., 2017. Social Status in Monkeys: Effects of Social Confrontation on Brain Function and Cocaine Self-Administration. *Neuropsychopharmacology* 42, 1093–1102. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.285>
- Gourley et al. - 2008 - Regionally Specific Regulation of ERK MAP Kinase i.pdf, n.d.
- Gourley, S.L., Wu, F.J., Kiraly, D.D., Ploski, J.E., Kedves, A.T., Duman, R.S., Taylor, J.R., 2008. Regionally Specific Regulation of ERK MAP Kinase in a Model of Antidepressant-Sensitive Chronic Depression. *Biological Psychiatry* 63, 353–359. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.07.016>
- Gowaty, P.A., Drickamer, L.C., Schmid-Holmes, S., 2003. Male house mice produce fewer offspring with lower viability and poorer performance when mated with females they do not prefer. *Animal Behaviour* 65, 95–103. <https://doi.org/10.1006/anbe.2002.2026>
- Grace, A.A., Floresco, S.B., Goto, Y., Lodge, D.J., 2007. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci.* 30, 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.003>
- Grad, I., Picard, D., 2007. The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Molecular and Cellular Endocrinology* 275, 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.05.018>
- Grant, K.A., Shively, C.A., Nader, M.A., Ehrenkaufer, R.L., Line, S.W., Morton, T.E., Gage, H.D., Mach, R.H., 1998. Effect of social status on striatal dopamine D2 receptor binding characteristics in cynomolgus monkeys assessed with positron emission tomography. *Synapse* 29, 80–83. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199805\)29:1<80::AID-SYN7>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199805)29:1<80::AID-SYN7>3.0.CO;2-7)
- Gratton, A., Wise, R.A., 1994. Drug- and behavior-associated changes in dopamine-related electrochemical signals during intravenous cocaine self-administration in rats. *J. Neurosci.* 14, 4130–4146.
- Groeneweg, F.L., Karst, H., de Kloet, E.R., Joëls, M., 2011. Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response. *Journal of Endocrinology* 209, 153–167. <https://doi.org/10.1530/JOE-10-0472>
- Groenewegen, H.J., Berendse, H.W., Haber, S.N., 1993. Organization of the output of the ventral striatopallidal system in the rat: ventral pallidal efferents. *Neuroscience* 57, 113–142. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90115-v](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90115-v)
- Groenewegen, H.J., Vermeulen-Van der Zee, E., te Kortschot, A., Witter, M.P., 1987. Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience* 23, 103–120. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(87\)90275-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(87)90275-2)
- Grosenick, L., Clement, T.S., Fernald, R.D., 2007. Fish can infer social rank by observation alone. *Nature* 445, 429–432. <https://doi.org/10.1038/nature05511>
- Gross, M., Pinhasov, A., 2016. Chronic mild stress in submissive mice: Marked polydipsia and social avoidance without hedonic deficit in the sucrose preference test. *Behavioural Brain Research* 298, 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.049>
- Guidotti, G., Calabrese, F., Anacker, C., Racagni, G., Pariante, C.M., Riva, M.A., 2013. Glucocorticoid Receptor and FKBP5 Expression Is Altered Following Exposure to Chronic Stress: Modulation by Antidepressant Treatment. *Neuropsychopharmacology* 38, 616–627. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.225>
- Guillemin, R., Rosenberg, B., 1955. Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: a study with combined tissue cultures. *Endocrinology* 57, 599–607. <https://doi.org/10.1210/endo-57-5-599>
- Gunaydin, L.A., Grosenick, L., Finkelstein, J.C., Kauvar, I.V., Fenno, L.E., Adhikari, A., Lammel, S., Mirzabekov, J.J., Airan, R.D., Zalocusky, K.A., Tye, K.M., Anikeeva, P., Malenka, R.C., Deisseroth, K., 2014. Natural social hierarchy in mice is mediated by the ventral pallidum. *Nature* 511, 376–381. <https://doi.org/10.1038/nature12745>

- K., 2014. Natural neural projection dynamics underlying social behavior. *Cell* 157, 1535–1551. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.017>
- Gunther Moor, B., van Leijenhorst, L., Rombouts, S.A.R.B., Crone, E.A., Van der Molen, M.W., 2010. Do you like me? Neural correlates of social evaluation and developmental trajectories. *Soc Neurosci* 5, 461–482. <https://doi.org/10.1080/17470910903526155>
- Hagerty, T., Fernandez, E., Lynch, K., Wang, S.-S., Morgan, W.W., Strong, R., 2001a. Interaction of a glucocorticoid-responsive element with regulatory sequences in the promoter region of the mouse tyrosine hydroxylase gene. *Journal of Neurochemistry* 78, 1379–1388. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00521.x>
- Hagerty, T., Morgan, W.W., Elango, N., Strong, R., 2001b. Identification of a glucocorticoid-responsive element in the promoter region of the mouse tyrosine hydroxylase gene. *Journal of Neurochemistry* 76, 825–834. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00072.x>
- Haigh, G.R., Cushing, B.S., Bronson, F.H., 1988. A Novel Postcopulatory Block of Reproduction in White-Footed Mice. *Biol Reprod* 38, 623–626. <https://doi.org/10.1095/biolreprod38.3.623>
- Hall, J.A., Coats, E.J., LeBeau, L.S., 2005. Nonverbal Behavior and the Vertical Dimension of Social Relations: A Meta-Analysis. *Psychological Bulletin* 131, 898–924. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.6.898>
- Halász, J., Liposits, Z., Meelis, W., Kruk, M.R., Haller, J., 2002. Hypothalamic attack area-mediated activation of the forebrain in aggression: *Neuroreport* 13, 1267–1270. <https://doi.org/10.1097/00001756-200207190-00010>
- Hamilton, W.D., 1971. Geometry for the selfish herd. *Journal of Theoretical Biology* 31, 295–311. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(71\)90189-5](https://doi.org/10.1016/0022-5193(71)90189-5)
- Hand, J.L., 1986. Resolution of Social Conflicts: Dominance, Egalitarianism, Spheres of Dominance, and Game Theory. *The Quarterly Review of Biology* 61, 201–220.
- Hansson, A.C., Cippitelli, A., Sommer, W.H., Ciccocioppo, R., Heilig, M., 2007. Region-specific down-regulation of *Crhrl* gene expression in alcohol-preferring msP rats following ad lib access to alcohol. *Addiction Biology* 12, 30–34. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2007.00050.x>
- Harris, G.C., Aston-Jones, G., 2003. Critical Role for Ventral Tegmental Glutamate in Preference for a Cocaine-Conditioned Environment. *Neuropsychopharmacology* 28, 73–76. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300011>
- Hart, A.S., Rutledge, R.B., Glimcher, P.W., Phillips, P.E.M., 2014. Phasic dopamine release in the rat nucleus accumbens symmetrically encodes a reward prediction error term. *J. Neurosci.* 34, 698–704. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2489-13.2014>
- Harvey, P.W., Chevins, P.F.D., 1987. Crowding during pregnancy delays puberty and alters estrous cycles of female offspring in mice. *Experientia* 43, 306–308. <https://doi.org/10.1007/BF01945561>
- Hayes, L.D., Solomon, N.G., 2006. Mechanisms of maternal investment by communal prairie voles, *Microtus ochrogaster*. *Animal Behaviour* 72, 1069–1080. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2006.03.005>
- Hayes, L.D., Solomon, N.G., 2004. Costs and benefits of communal rearing to female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behavioral Ecology and Sociobiology* 56, 585–593. <https://doi.org/10.1007/s00265-004-0815-4>
- Heikkinen, A.E., Möykkynen, T.P., Korpi, E.R., 2009. Long-lasting Modulation of Glutamatergic Transmission in VTA Dopamine Neurons after a Single Dose of Benzodiazepine Agonists. *Neuropsychopharmacology* 34, 290–298. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.89>
- Heimer, L., 2003. A New Anatomical Framework for Neuropsychiatric Disorders and Drug Abuse. *American Journal of Psychiatry* 160, 1726–1739. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1726>
- Heimer, L., Zahm, D.S., Churchill, L., Kalivas, P.W., Wohltmann, C., 1991. Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience* 41, 89–125. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90202-Y](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90202-Y)
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., Ehlert, U., 2003. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol. Psychiatry* 54, 1389–1398. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00465-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00465-7)
- Hemelrijk, C.K., Steinhauser, J., 2007. Cooperation, coalition and alliances. https://doi.org/10.1007/springerreference_135078
- Hennessy, M.B., Hornschuh, G., Kaiser, S., Sachser, N., 2006. Cortisol responses and social buffering: a study throughout the life span. *Horm Behav* 49, 383–390. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.08.006>

- Hennessy, M.B., Kaiser, S., Sachser, N., 2009. Social buffering of the stress response: Diversity, mechanisms, and functions. *Frontiers in Neuroendocrinology* 30, 470–482. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.06.001>
- Herd, D., Grube, J., 1996. Black identity and drinking in the US: a national study. *Addiction* 91, 845–857. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.1996.91684510.x>
- Herman, J.P., 2012. Neural Pathways of Stress Integration. *Alcohol Res* 34, 441–447.
- Herman, J.P., Cullinan, W.E., 1997. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis. *Trends in Neurosciences* 20, 78–84. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(96\)10069-2](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(96)10069-2)
- Herman, J.P., Dolgas, C.M., Carlson, S.L., 1998. Ventral subiculum regulates hypothalamo–pituitary–adrenocortical and behavioural responses to cognitive stressors. *Neuroscience* 86, 449–459. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00055-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00055-4)
- Herman, J.P., Figueiredo, H., Mueller, N.K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M.M., Choi, D.C., Cullinan, W.E., 2003. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo–pituitary–adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology* 24, 151–180. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.07.001>
- Herman, J.P., McKlveen, J.M., Solomon, M.B., Carvalho-Netto, E., Myers, B., 2012. Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Braz J Med Biol Res* 45, 292–298. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500041>
- Hernández-Echeagaray, E., Starling, A.J., Cepeda, C., Levine, M.S., 2004. Modulation of AMPA currents by D2 dopamine receptors in striatal medium-sized spiny neurons: are dendrites necessary? *Eur. J. Neurosci.* 19, 2455–2463. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816X.2004.03344.x>
- Hettinger, J.A., Liu, X., Schwartz, C.E., Michaelis, R.C., Holden, J.J.A., 2008. A DRD1 haplotype is associated with risk for autism spectrum disorders in male-only affected sib-pair families. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 147B, 628–636. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30655>
- Higley, J.D., Mehlman, P.T., Taub, D.M., Higley, S.B., Suomi, S.J., Vickers, J.H., Linnoila, M., 1992. Cerebrospinal fluid monoamine and adrenal correlates of aggression in free-ranging rhesus monkeys. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 436–441. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820060016002>
- Hikida, T., Kimura, K., Wada, N., Funabiki, K., Nakanishi, S., 2010. Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron* 66, 896–907. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.05.011>
- Hikida, T., Yawata, S., Yamaguchi, T., Danjo, T., Sasaoka, T., Wang, Y., Nakanishi, S., 2013a. Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 342–347. <https://doi.org/10.1073/pnas.1220358110>
- Hikida, T., Yawata, S., Yamaguchi, T., Danjo, T., Sasaoka, T., Wang, Y., Nakanishi, S., 2013b. Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. *PNAS* 110, 342–347. <https://doi.org/10.1073/pnas.1220358110>
- Hilakivi, L.A., Lister, R.G., Durcan, M.J., Ota, M., Eskay, R.L., Mefford, I., Linnoila, M., 1989. Behavioral, hormonal and neurochemical characteristics of aggressive alpha-mice. *Brain Res.* 502, 158–166. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90471-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90471-x)
- Hilakivi-Clarke, L.A., Lister, R.G., 1992. Are there preexisting behavioral characteristics that predict the dominant status of male NIH Swiss mice (*Mus musculus*)? *Journal of Comparative Psychology* 106, 184–189. <https://doi.org/10.1037/0735-7036.106.2.184>
- Hiroi, N., Martín, A.B., Grande, C., Alberti, I., Rivera, A., Moratalla, R., 2002. Molecular dissection of dopamine receptor signaling. *J. Chem. Neuroanat.* 23, 237–242.
- Hnasko, T.S., Hjelmstad, G.O., Fields, H.L., Edwards, R.H., 2012. Ventral tegmental area glutamate neurons: electrophysiological properties and projections. *J. Neurosci.* 32, 15076–15085. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3128-12.2012>
- Hoare, D.J., Couzin, I.D., Godin, J.-G.J., Krause, J., 2004. Context-dependent group size choice in fish. *Animal Behaviour* 67, 155–164. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2003.04.004>
- Hoffman, K.A., Mendoza, S.P., Hennessy, M.B., Mason, W.A., 1995. Responses of infant titi monkeys, *Callicebus moloch*, to removal of one or both parents: evidence for paternal attachment. *Dev Psychobiol* 28, 399–407. <https://doi.org/10.1002/dev.420280705>
- Hölldober, B. and Wilson, E. O., 2009. *The superorganism – The Beauty, Elegance and Strangeness of insect Societies*, New York, London, W.W. Norton & Company.

- Hollerman, J.R., Tremblay, L., Schultz, W., 1998. Influence of reward expectation on behavior-related neuronal activity in primate striatum. *J. Neurophysiol.* 80, 947–963. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.2.947>
- Hollis, F., Kabbaj, M., 2014. Social Defeat as an Animal Model for Depression. *ILAR Journal* 55, 221–232. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu002>
- Holt-Lunstad, J., Smith, T.B., Layton, J.B., 2010. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med.* 7, e1000316. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000316>
- Homberg, J.R., Karel, P., Meyer, F., Rink, K., van Hulten, J.A., van Bakel, N.H.M., de Mulder, E.L.W., Caffino, L., Fumagalli, F., Jansen, J., Masereeuw, R., Martens, G.J.M., Cools, A.R., Verheij, M.M.M., 2019. Action of cocaine involves depletion of dopaminergic and serotonergic storage vesicles. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/651505>
- Hong, W., Kim, D.-W., Anderson, D.J., 2014. Antagonistic Control of Social versus Repetitive Self-Grooming Behaviors by Separable Amygdala Neuronal Subsets. *Cell* 158, 1348–1361. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.049>
- Horger, B.A., Giles, M.K., Schenk, S., 1992. Preexposure to amphetamine and nicotine predisposes rats to self-administer a low dose of cocaine. *Psychopharmacology (Berl.)* 107, 271–276. <https://doi.org/10.1007/bf02245147>
- Horger, B.A., Wellman, P.J., Morien, A., Davies, B.T., Schenk, S., 1991. Caffeine exposure sensitizes rats to the reinforcing effects of cocaine. *Neuroreport* 2, 53–56. <https://doi.org/10.1097/00001756-199101000-00013>
- Horii, Y., Nagasawa, T., Sakakibara, H., Takahashi, A., Tanave, A., Matsumoto, Y., Nagayama, H., Yoshimi, K., Yasuda, M.T., Shimoi, K., Koide, T., 2017. Hierarchy in the home cage affects behaviour and gene expression in group-housed C57BL/6 male mice. *Scientific Reports* 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07233-5>
- Horvitz, J.C., 2000. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience* 96, 651–656. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00019-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00019-1)
- How Chronic Stress Leads to Hormone Imbalance, 2014. . *The Paleo Mom*. URL <https://www.thepaleomom.com/chronic-stress-leads-hormone-imbalance/> (accessed 11.11.19).
- Howe, M.W., Tierney, P.L., Sandberg, S.G., Phillips, P.E.M., Graybiel, A.M., 2013. Prolonged dopamine signalling in striatum signals proximity and value of distant rewards. *Nature* 500, 575–579. <https://doi.org/10.1038/nature12475>
- Hu, M.-C., Chiang, E.F.-L., Tong, S.-K., Lai, W., Hsu, N.-C., Wang, L.C.-K., Chung, B., 2001. Regulation of steroidogenesis in transgenic mice and zebrafish. *Molecular and Cellular Endocrinology* 171, 9–14. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(00\)00385-3](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(00)00385-3)
- Huang, Q., Zhou, D., Chase, K., Gusella, J.F., Aronin, N., DiFiglia, M., 1992. Immunohistochemical localization of the D1 dopamine receptor in rat brain reveals its axonal transport, pre- and postsynaptic localization, and prevalence in the basal ganglia, limbic system, and thalamic reticular nucleus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89, 11988–11992. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.24.11988>
- Hull, E.M., Dominguez, J.M., 2007. Sexual behavior in male rodents. *Hormones and Behavior* 52, 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2007.03.030>
- Humensky, J.L., 2010. Are adolescents with high socioeconomic status more likely to engage in alcohol and illicit drug use in early adulthood? *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* 5, 19. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-5-19>
- Humphries, R.E., Robertson, D.H.L., Beynon, R.J., Hurst, J.L., 1999. Unravelling the chemical basis of competitive scent marking in house mice. *Animal Behaviour* 58, 1177–1190. <https://doi.org/10.1006/anbe.1999.1252>
- Hung, L.W., Neuner, S., Polepalli, J.S., Beier, K.T., Wright, M., Walsh, J.J., Lewis, E.M., Luo, L., Deisseroth, K., Dölen, G., Malenka, R.C., 2017. Gating of social reward by oxytocin in the ventral tegmental area. *Science* 357, 1406–1411. <https://doi.org/10.1126/science.aan4994>
- Hurst, J.L., 1993. The priming effects of urine substrate marks on interactions between male house mice, *Mus musculus domesticus* Schwarz & Schwarz. *Animal Behaviour* 45, 55–81. <https://doi.org/10.1006/anbe.1993.1007>
- Hurst, J.L., 1990a. Urine marking in populations of wild house mice *Mus domesticus* ratty. I. Communication between males. *Animal Behaviour* 40, 209–222. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(05\)80916-9](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(05)80916-9)
- Hurst, J.L., 1990b. Urine marking in populations of wild house mice *Mus domesticus* ratty. II. Communication between females. *Animal Behaviour* 40, 223–232. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(05\)80917-0](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(05)80917-0)

- Hurst, J.L., 1990c. Urine marking in populations of wild house mice *Mus domesticus* Ratty. III. Communication between the sexes. *Animal Behaviour* 40, 233–243. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(05\)80918-2](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(05)80918-2)
- Hurst, J.L., 1987. Behavioural variation in wild house mice *Mus domesticus* Ratty: A quantitative assessment of female social organization. *Animal Behaviour* 35, 1846–1857. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(87\)80077-5](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(87)80077-5)
- Hyman, S.E., Malenka, R.C., Nestler, E.J., 2006. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 565–598. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009>
- Ikemoto, S., 2007. Dopamine reward circuitry: Two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens–olfactory tubercle complex. *Brain Research Reviews* 56, 27–78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.004>
- Inglis, F.M., Moghaddam, B., 1999. Dopaminergic Innervation of the Amygdala Is Highly Responsive to Stress. *Journal of Neurochemistry* 72, 1088–1094. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0721088.x>
- Ito, R., Hayen, A., 2011. Opposing Roles of Nucleus Accumbens Core and Shell Dopamine in the Modulation of Limbic Information Processing. *Journal of Neuroscience* 31, 6001–6007. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6588-10.2011>
- Ito, R., Robbins, T.W., Everitt, B.J., 2004. Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell. *Nature Neuroscience* 7, 389–397. <https://doi.org/10.1038/nn1217>
- Jacobson, L., Sapolsky, R., 1991. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis. *Endocr. Rev.* 12, 118–134. <https://doi.org/10.1210/edrv-12-2-118>
- Jarvis, J.U.M., O’Riain, M.J., Bennett, N.C., Sherman, P.W., 1994. Mammalian eusociality: a family affair. *Trends in Ecology & Evolution* 9, 47–51. [https://doi.org/10.1016/0169-5347\(94\)90267-4](https://doi.org/10.1016/0169-5347(94)90267-4)
- Jenkins, B.D., Pullen, C.B., Darimont, B.D., 2001. Novel glucocorticoid receptor coactivator effector mechanisms. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 12, 122–126. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(00\)00357-X](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(00)00357-X)
- Jo Manning, C., Dewsbury, D.A., Wakeland, E.K., Potts, W.K., 1995. Communal nesting and communal nursing in house mice, *Mus musculus domesticus*. *Animal Behaviour* 50, 741–751. [https://doi.org/10.1016/0003-3472\(95\)80134-0](https://doi.org/10.1016/0003-3472(95)80134-0)
- Joëls, M., Sarabdjitsingh, R.A., Karst, H., 2012. Unraveling the Time Domains of Corticosteroid Hormone Influences on Brain Activity: Rapid, Slow, and Chronic Modes. *Pharmacological Reviews* 64, 901–938. <https://doi.org/10.1124/pr.112.005892>
- Johnson, F.H., Ray, D.L., 1962. Simple Method of Harvesting *Limnoria* from Nature. *Science* 135, 795–795. <https://doi.org/10.1126/science.135.3506.795>
- Jones, K.R., Myers, B., Herman, J.P., 2011. Stimulation of the prelimbic cortex differentially modulates neuroendocrine responses to psychogenic and systemic stressors. *Physiology & Behavior* 104, 266–271. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.03.021>
- Jones, R.B., Nowell, N.W., 1989. Aversive potency of urine from dominant and subordinate male laboratory mice (*Mus musculus*): Resolution of a conflict. *Aggressive Behavior* 15, 291–296. <https://doi.org/10.1002/ab.2480150404>
- Jones, R.B., Nowell, N.W., 1973. Aversive and aggression-promoting properties of urine from dominant and subordinate male mice. *Animal Learning & Behavior* 1, 207–210. <https://doi.org/10.3758/BF03199075>
- José, B.S., van Oers, H.A., van de Mheen, H.D., Garretsen, H.F., Mackenbach, J.P., 2000. Stressors and alcohol consumption. *Alcohol Alcohol.* 35, 307–312. <https://doi.org/10.1093/alcalc/35.3.307>
- Joshua, M., Adler, A., Mitelman, R., Vaadia, E., Bergman, H., 2008. Midbrain dopaminergic neurons and striatal cholinergic interneurons encode the difference between reward and aversive events at different epochs of probabilistic classical conditioning trials. *J. Neurosci.* 28, 11673–11684. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3839-08.2008>
- Joyce, E.M., Iversen, S.D., 1979. The effect of morphine applied locally to mesencephalic dopamine cell bodies on spontaneous motor activity in the rat. *Neuroscience Letters* 14, 207–212. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(79\)96149-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(79)96149-4)
- Jupp, B., Murray, J.E., Jordan, E.R., Xia, J., Fluharty, M., Shrestha, S., Robbins, T.W., Dalley, J.W., 2016. Social dominance in rats: effects on cocaine self-administration, novelty reactivity and dopamine

- receptor binding and content in the striatum. *Psychopharmacology (Berl)* 233, 579–589. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4122-8>
- Kalivas, P.W., Duffy, P., 1995. Selective activation of dopamine transmission in the shell of the nucleus accumbens by stress. *Brain Research* 675, 325–328. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00013-G](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00013-G)
- Kalueff, A.V., Minasyan, A., Keisala, T., Shah, Z.H., Tuohimaa, P., 2006. Hair barbering in mice: Implications for neurobehavioural research. *Behavioural Processes* 71, 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2005.09.004>
- Kana, R.K., Keller, T.A., Cherkassky, V.L., Minshew, N.J., Just, M.A., 2009. Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. *Soc Neurosci* 4, 135–152. <https://doi.org/10.1080/17470910802198510>
- Kana, R.K., Maximo, J.O., Williams, D.L., Keller, T.A., Schipul, S.E., Cherkassky, V.L., Minshew, N.J., Just, M.A., 2015. Aberrant functioning of the theory-of-mind network in children and adolescents with autism. *Molecular Autism* 6. <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0052-x>
- Karafin, M.S., Tranel, D., Adolphs, R., 2004. Dominance attributions following damage to the ventromedial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 16, 1796–1804. <https://doi.org/10.1162/0898929042947856>
- Karatsoreos, I.N., McEwen, B.S., 2013. Annual Research Review: The neurobiology and physiology of resilience and adaptation across the life course. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 54, 337–347. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12054>
- Kauer, J.A., Malenka, R.C., 2007. Synaptic plasticity and addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 844–858. <https://doi.org/10.1038/nrn2234>
- Kawaguchi, Y., Wilson, C., Emson, P., 1990. Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *The Journal of Neuroscience* 10, 3421–3438. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-10-03421.1990>
- Kellendonk, C., Gass, P., Kretz, O., Schütz, G., Tronche, F., 2002. Corticosteroid receptors in the brain: gene targeting studies. *Brain Research Bulletin* 57, 73–83. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(01\)00638-4](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(01)00638-4)
- Kelly, S., Hertzman, C., Daniels, M., 1997. Searching for the Biological Pathways Between Stress and Health. *Annual Review of Public Health* 18, 437–462. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.18.1.437>
- Kendall EC, Mason HL, McKenzie BF, Myers CS, Koelsche GA., 1934. Isolation in crystalline form of the hormone essential to life from the suprarenal cortex; its chemical nature and physiologic properties. *Mayo Clin Proc* 9: 245–50
- Kennedy, D.P., Gläscher, J., Tyszka, J.M., Adolphs, R., 2009. Personal Space Regulation by the Human Amygdala. *Nat Neurosci* 12, 1226–1227. <https://doi.org/10.1038/nn.2381>
- Kerth, G., 2008. Causes and Consequences of Sociality in Bats. *BioScience* 58, 737–746. <https://doi.org/10.1641/B580810>
- Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, S., Nelson, C.B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H.U., Kendler, K.S., 1994. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 8–19. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010008002>
- Keyes, C.L.M., Eisenberg, D., Perry, G.S., Dube, S.R., Kroenke, K., Dhingra, S.S., 2012. The relationship of level of positive mental health with current mental disorders in predicting suicidal behavior and academic impairment in college students. *J Am Coll Health* 60, 126–133. <https://doi.org/10.1080/07448481.2011.608393>
- Khibnik, L.A., Beaumont, M., Doyle, M., Heshmati, M., Slesinger, P.A., Nestler, E.J., Russo, S.J., 2016. Stress and Cocaine Trigger Divergent and Cell Type-Specific Regulation of Synaptic Transmission at Single Spines in Nucleus Accumbens. *Biological Psychiatry* 79, 898–905. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.022>
- Kinnally, E.L., Tarara, E.R., Mason, W.A., Mendoza, S.P., Abel, K., Lyons, L.A., Capitanio, J.P., 2010. Serotonin Transporter Expression is Predicted by Early Life Stress and is Associated with Disinhibited Behavior in Infant Rhesus Macaques. *Genes Brain Behav* 9, 45–52. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2009.00533.x>
- Kirschbaum, C., Klauer, T., Filipp, S.H., Hellhammer, D.H., 1995. Sex-specific effects of social support on cortisol and subjective responses to acute psychological stress. *Psychosom Med* 57, 23–31. <https://doi.org/10.1097/00006842-199501000-00004>

- Kitchener, P., Blasi, F.D., Borrelli, E., Piazza, P.V., 2004. Differences between brain structures in nuclear translocation and DNA binding of the glucocorticoid receptor during stress and the circadian cycle. *European Journal of Neuroscience* 19, 1837–1846. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03267.x>
- Knol, M.J., Twisk, J.W.R., Beekman, A.T.F., Heine, R.J., Snoek, F.J., Pouwer, F., 2006. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 49, 837–845. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0159-x>
- Koenigs, M., Grafman, J., 2009. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 201, 239–243. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.004>
- Kohls, G., Perino, M.T., Taylor, J.M., Madva, E.N., Cayless, S.J., Troiani, V., Price, E., Faja, S., Herrington, J.D., Schultz, R.T., 2013. The nucleus accumbens is involved in both the pursuit of social reward and the avoidance of social punishment. *Neuropsychologia* 51, 2062–2069. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.07.020>
- Kohn, J.N., Snyder-Mackler, N., Barreiro, L.B., Johnson, Z.P., Tung, J., Wilson, M.E., 2016. Dominance rank causally affects personality and glucocorticoid regulation in female rhesus macaques. *Psychoneuroendocrinology* 74, 179–188. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.09.005>
- König, B., 1989. Behavioural ecology of kin recognition in house mice. *Ethology Ecology & Evolution* 1, 99–110. <https://doi.org/10.1080/08927014.1989.9525534>
- König, B., Lindholm, A.K., Pialek, J., 2012. The complex social environment of female house mice (*Mus domesticus*), in: Macholan, M., Baird, S.J.E., Munclinger, P. (Eds.), *Evolution of the House Mouse*. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 114–134. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139044547.007>
- Koob, G.F., Volkow, N.D., 2010. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology* 35, 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Koolhaas, J.M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S.F., Flügge, G., Korte, S.M., Meerlo, P., Murison, R., Olivier, B., Palanza, P., Richter-Levin, G., Sgoifo, A., Steimer, T., Stiedl, O., van Dijk, G., Wöhr, M., Fuchs, E., 2011. Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 35, 1291–1301. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.003>
- Koolhaas, J.M., De Boer, S.F., De Rutter, A.J., Meerlo, P., Sgoifo, A., 1997. Social stress in rats and mice. *Acta Physiol Scand Suppl* 640, 69–72.
- Kourrich, S., Rothwell, P.E., Klug, J.R., Thomas, M.J., 2007. Cocaine Experience Controls Bidirectional Synaptic Plasticity in the Nucleus Accumbens. *J. Neurosci.* 27, 7921–7928. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1859-07.2007>
- Kozorovitskiy, Y., Peixoto, R., Wang, W., Saunders, A., Sabatini, B.L., 2015. Neuromodulation of excitatory synaptogenesis in striatal development. *Elife* 4. <https://doi.org/10.7554/eLife.10111>
- Krajbich, I., Adolphs, R., Tranel, D., Denburg, N.L., Camerer, C.F., 2009. Economic Games Quantify Diminished Sense of Guilt in Patients with Damage to the Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 29, 2188–2192. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5086-08.2009>
- Krause, J., Krause, P. of F.B. and E.J., Ruxton, G.D., Ruxton, G.D., Ruxton, I.G., 2002. *Living in Groups*. OUP Oxford.
- Kravitz, A.V., Freeze, B.S., Parker, P.R.L., Kay, K., Thwin, M.T., Deisseroth, K., Kreitzer, A.C., 2010. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 466, 622–626. <https://doi.org/10.1038/nature09159>
- Kravitz, A.V., Kreitzer, A.C., 2012. Striatal mechanisms underlying movement, reinforcement, and punishment. *Physiology (Bethesda)* 27, 167–177. <https://doi.org/10.1152/physiol.00004.2012>
- Kravitz, A.V., Tye, L.D., Kreitzer, A.C., 2012. Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nature Neuroscience* 15, 816–818. <https://doi.org/10.1038/nn.3100>
- Kreitzer, A.C., Malenka, R.C., 2007. Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models. *Nature* 445, 643–647. <https://doi.org/10.1038/nature05506>
- Krettek, J.E., Price, J.L., 1978. Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat. *Journal of Comparative Neurology* 178, 225–253. <https://doi.org/10.1002/cne.901780204>
- Krishnan, V., Han, M.-H., Graham, D.L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S.J., LaPlant, Q., Graham, A., Lutter, M., Lagace, D.C., Ghose, S., Reister, R., Tannous, P., Green, T.A., Neve, R.L., Chakravarty, S., Kumar, A., Eisch, A.J., Self, D.W., Lee, F.S., Tamminga, C.A., Cooper, D.C., Gershenfeld, H.K.,

- Nestler, E.J., 2007. Molecular Adaptations Underlying Susceptibility and Resistance to Social Defeat in Brain Reward Regions. *Cell* 131, 391–404. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.09.018>
- Krzywkowski, P., Penna, B., Gross, C.T., 2019. Dynamic encoding of social threat and spatial context in the hypothalamus. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/811380>
- Kucera, T., Waltner-Law, M., Scott, D.K., Prasad, R., Granner, D.K., 2002. A Point Mutation of the AF2 Transactivation Domain of the Glucocorticoid Receptor Disrupts Its Interaction with Steroid Receptor Coactivator 1. *J. Biol. Chem.* 277, 26098–26102. <https://doi.org/10.1074/jbc.M204013200>
- Kumar, R., Calhoun, W.J., 2008. Differential regulation of the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor through site-specific phosphorylation. *Biologics* 2, 845–854.
- Kumar, R., Thompson, E.B., 2005. Gene regulation by the glucocorticoid receptor: Structure: function relationship. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 94, 383–394. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.12.046>
- Kumar, R., Thompson, E.B., 1999. The structure of the nuclear hormone receptors. *Steroids* 64, 310–319. [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(99\)00014-8](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(99)00014-8)
- Kumaran, D., Melo, H.L., Duzel, E., 2012. The Emergence and Representation of Knowledge about Social and Nonsocial Hierarchies. *Neuron* 76, 653–666. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.035>
- Kunkel, T., Wang, H., 2018. Socially dominant mice in C57BL6 background show increased social motivation. *Behav. Brain Res.* 336, 173–176. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.08.038>
- Kunz-Ebrecht, S.R., Kirschbaum, C., Marmot, M., Steptoe, A., 2004. Differences in cortisol awakening response on work days and weekends in women and men from the Whitehall II cohort. *Psychoneuroendocrinology* 29, 516–528. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(03\)00072-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(03)00072-6)
- Kupchik, Y.M., Brown, R.M., Heinsbroek, J.A., Lobo, M.K., Schwartz, D.J., Kalivas, P.W., 2015. Coding the direct/indirect pathways by D1 and D2 receptors is not valid for accumbens projections. *Nature Neuroscience* 18, 1230–1232. <https://doi.org/10.1038/nn.4068>
- Kuze, N., Malim, T.P., Kohshima, S., 2005. Developmental changes in the facial morphology of the Borneo orangutan (*Pongo pygmaeus*): possible signals in visual communication. *Am. J. Primatol.* 65, 353–376. <https://doi.org/10.1002/ajp.20121>
- Lacey, E.A., Sherman, P.W., 2005. Redefining eusociality: concepts, goals and levels of analysis. *Annales Zoologici Fennici* 42, 573–577.
- Lachman, H.M., Papolos, D.F., Saito, T., Yu, Y.M., Szumlanski, C.L., Weinshilboum, R.M., 1996. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6, 243–250. <https://doi.org/10.1097/00008571-199606000-00007>
- Lak, A., Stauffer, W.R., Schultz, W., 2014. Dopamine prediction error responses integrate subjective value from different reward dimensions. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111, 2343–2348. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321596111>
- Lammel, S., Lim, B.K., Malenka, R.C., 2014. Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology* 76. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.019>
- Lammel, S., Lim, B.K., Ran, C., Huang, K.W., Betley, M.J., Tye, K.M., Deisseroth, K., Malenka, R.C., 2012. Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature* 491, 212–217. <https://doi.org/10.1038/nature11527>
- Landeau, L., Terborgh, J., 1986. Oddity and the ‘confusion effect’ in predation. *Animal Behaviour* 34, 1372–1380. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(86\)80208-1](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(86)80208-1)
- Larrieu, T., Cherix, A., Duque, A., Rodrigues, J., Lei, H., Gruetter, R., Sandi, C., 2017. Hierarchical Status Predicts Behavioral Vulnerability and Nucleus Accumbens Metabolic Profile Following Chronic Social Defeat Stress. *Current Biology* 27, 2202–2210.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.06.027>
- Latham, N., Mason, G., 2004. From house mouse to mouse house: the behavioural biology of free-living *Mus musculus* and its implications in the laboratory. *Applied Animal Behaviour Science* 86, 261–289. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2004.02.006>
- LeDoux, J., 2007. The amygdala. *Curr. Biol.* 17, R868–874. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.005>
- Lee, B.R., Ma, Y.-Y., Huang, Y.H., Wang, X., Otaka, M., Ishikawa, M., Neumann, P.A., Graziane, N.M., Brown, T.E., Suska, A., Guo, C., Lobo, M.K., Sesack, S.R., Wolf, M.E., Nestler, E.J., Shaham, Y., Schlüter, O.M., Dong, Y., 2013. Maturation of silent synapses in amygdala-accumbens projection contributes to incubation of cocaine craving. *Nature Neuroscience* 16, 1644–1651. <https://doi.org/10.1038/nn.3533>

- Lee, H., Kim, D.-W., Remedios, R., Anthony, T.E., Chang, A., Madisen, L., Zeng, H., Anderson, D.J., 2014. Scalable control of mounting and attack by *Esr1*+ neurons in the ventromedial hypothalamus. *Nature* 509, 627–632. <https://doi.org/10.1038/nature13169>
- Lee, H.Y., Whiteside, M.B., Herkenham, M., 1998. Area postrema removal abolishes stimulatory effects of intravenous interleukin-1beta on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and c-fos mRNA in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res. Bull.* 46, 495–503. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(98\)00045-8](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(98)00045-8)
- Lee, J., Green, M.F., 2016. Social Preference and Glutamatergic Dysfunction: Underappreciated Prerequisites for Social Dysfunction in Schizophrenia. *Trends in Neurosciences* 39, 587–596. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.06.005>
- Lehmann, M.L., Geddes, C.E., Lee, J.L., Herkenham, M., 2013. Urine scent marking (USM): a novel test for depressive-like behavior and a predictor of stress resiliency in mice. *PLoS ONE* 8, e69822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069822>
- Lehmann, M.L., Herkenham, M., 2011. Environmental Enrichment Confers Stress Resiliency to Social Defeat through an Infralimbic Cortex-Dependent Neuroanatomical Pathway. *Journal of Neuroscience* 31, 6159–6173. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0577-11.2011>
- Lett, B.T., 1989. Repeated exposures intensify rather than diminish the rewarding effects of amphetamine, morphine, and cocaine. *Psychopharmacology (Berl.)* 98, 357–362. <https://doi.org/10.1007/bf00451687>
- Levesque, M., Parent, A., 2005. The striatofugal fiber system in primates: A reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102, 11888–11893. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502710102>
- Levine, A., Zagoory-Sharon, O., Feldman, R., Lewis, J.G., Weller, A., 2007. Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiol. Behav.* 90, 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.08.025>
- Levine, S., 2005. Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. *Psychoneuroendocrinology* 30, 939–946. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.03.013>
- Levine, S., 2000. Influence of psychological variables on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur. J. Pharmacol.* 405, 149–160. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(00\)00548-3](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(00)00548-3)
- Levrán, O., Randesi, M., Li, Y., Rotrosen, J., Ott, J., Adelson, M., Kreek, M.J., 2014. Drug Addiction and Stress-Response Genetic Variability: Association Study in African Americans. *Ann Hum Genet* 78, 290–298. <https://doi.org/10.1111/ahg.12064>
- Lewis, P.A., Rezaie, R., Brown, R., Roberts, N., Dunbar, R.I.M., 2011. Ventromedial prefrontal volume predicts understanding of others and social network size. *NeuroImage* 57, 1624–1629. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.030>
- Li, C.H., 1956. Hormones of the anterior pituitary gland. I. Growth and adrenocorticotrophic hormones. *Adv. Protein Chem.* 11, 101–190.
- Li, L., Power, C., Kelly, S., Kirschbaum, C., Hertzman, C., 2007. Life-time socio-economic position and cortisol patterns in mid-life. *Psychoneuroendocrinology* 32, 824–833. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.05.014>
- Lin, A., Adolphs, R., Rangel, A., 2012. Social and monetary reward learning engage overlapping neural substrates. *Soc Cogn Affect Neurosci* 7, 274–281. <https://doi.org/10.1093/scan/nsr006>
- Lin, E.-J.D., Sun, M., Choi, E.Y., Magee, D., Stets, C.W., Dearing, M.J., 2015. Social overcrowding as a chronic stress model that increases adiposity in mice. *Psychoneuroendocrinology* 51, 318–330. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.007>
- Lindvall, O., Björklund, A., Divac, I., 1978. Organization of catecholamine neurons projecting to the frontal cortex in the rat. *Brain Research* 142, 1–24. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90173-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90173-7)
- Lindzey, G., Manosevitz, M., Winston, H., 1966. Social dominance in the mouse. *Psychon Sci* 5, 451–452. <https://doi.org/10.3758/BF03331044>
- Lindzey, G., Winston, H., Manosevitz, M., 1961. Social Dominance in Inbred Mouse Strains. *Nature* 191, 474–476. <https://doi.org/10.1038/191474a0>
- Lobo, M.K., Covington, H.E., Chaudhury, D., Friedman, A.K., Sun, H., Damez-Werno, D., Dietz, D.M., Zaman, S., Koo, J.W., Kennedy, P.J., Mouzon, E., Mogri, M., Neve, R.L., Deisseroth, K., Han, M.-H., Nestler, E.J., 2010. Cell type-specific loss of BDNF signaling mimics optogenetic control of cocaine reward. *Science* 330, 385–390. <https://doi.org/10.1126/science.1188472>

- Lobo, M.K., Karsten, S.L., Gray, M., Geschwind, D.H., Yang, X.W., 2006. FACS-array profiling of striatal projection neuron subtypes in juvenile and adult mouse brains. *Nature Neuroscience* 9, 443–452. <https://doi.org/10.1038/nn1654>
- Lobo, M.K., Nestler, E.J., 2011. The Striatal Balancing Act in Drug Addiction: Distinct Roles of Direct and Indirect Pathway Medium Spiny Neurons. *Front. Neuroanat.* 5. <https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00041>
- Lonard, D.M., O'Malley, B.W., 2005. Expanding functional diversity of the coactivators. *Trends in Biochemical Sciences* 30, 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2005.01.001>
- Lorant, V., 2003. Socioeconomic Inequalities in Depression: A Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology* 157, 98–112. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf182>
- Lozano-Montes, L., Astori, S., Abad, S., Guillot de Suduiraut, I., Sandi, C., Zalachoras, I., 2019. Latency to Reward Predicts Social Dominance in Rats: A Causal Role for the Dopaminergic Mesolimbic System. *Front Behav Neurosci* 13. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00069>
- Lu, L., Liu, D., Ceng, X., 2001. Corticotropin-releasing factor receptor type 1 mediates stress-induced relapse to cocaine-conditioned place preference in rats. *European Journal of Pharmacology* 415, 203–208. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)00840-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)00840-8)
- Lukas, D., Clutton-Brock, T., 2012. Cooperative breeding and monogamy in mammalian societies. *Proc Biol Sci* 279, 2151–2156. <https://doi.org/10.1098/rspb.2011.2468>
- Lukas, M., Toth, I., Reber, S.O., Slattery, D.A., Veenema, A.H., Neumann, I.D., 2011. The Neuropeptide Oxytocin Facilitates Pro-Social Behavior and Prevents Social Avoidance in Rats and Mice. *Neuropsychopharmacology* 36, 2159–2168. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.95>
- Lupie, S.J., King, S., Meaney, M.J., McEwen, B.S., 2001. Can poverty get under your skin? basal cortisol levels and cognitive function in children from low and high socioeconomic status. *Dev. Psychopathol.* 13, 653–676.
- Lüscher, C., 2016. The Emergence of a Circuit Model for Addiction. *Annual Review of Neuroscience* 39, 257–276. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070815-013920>
- Ly, M., Haynes, M.R., Barter, J.W., Weinberger, D.R., Zink, C.F., 2011. Subjective Socioeconomic Status Predicts Human Ventral Striatal Responses to Social Status Information. *Current Biology* 21, 794–797. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.03.050>
- Machado, C.J., Bachevalier, J., 2007. The effects of selective amygdala, orbital frontal cortex or hippocampal formation lesions on reward assessment in nonhuman primates. *European Journal of Neuroscience* 25, 2885–2904. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05525.x>
- MacKinnon, J., 1974. The behaviour and ecology of wild orang-utans (*Pongo pygmaeus*). *Animal Behaviour* 22, 3–74. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(74\)80054-0](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(74)80054-0)
- MacNulty, D.R., Tallian, A., Stahler, D.R., Smith, D.W., 2014. Influence of Group Size on the Success of Wolves Hunting Bison. *PLoS One* 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112884>
- Magariños, A.M., McEwen, B.S., Flügge, G., Fuchs, E., 1996. Chronic Psychosocial Stress Causes Apical Dendritic Atrophy of Hippocampal CA3 Pyramidal Neurons in Subordinate Tree Shrews. *J. Neurosci.* 16, 3534–3540. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-10-03534.1996>
- Malsbury, C.W., Kow, L.-M., Pfaff, D.W., 1977. Effects of medial hypothalamic lesions on the lordosis response and other behaviors in female golden hamsters. *Physiology & Behavior* 19, 223–237. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(77\)90331-6](https://doi.org/10.1016/0031-9384(77)90331-6)
- Mameli, M., Bellone, C., Brown, M.T.C., Lüscher, C., 2011. Cocaine inverts rules for synaptic plasticity of glutamate transmission in the ventral tegmental area. *Nature Neuroscience* 14, 414–416. <https://doi.org/10.1038/nn.2763>
- Manser, M.B., 1999. Response of foraging group members to sentinel calls in suricates, *Suricata suricatta*. *Proc Biol Sci* 266, 1013. <https://doi.org/10.1098/rspb.1999.0737>
- Marinelli, M., 1997. Acute Blockade of Corticosterone Secretion Decreases the Psychomotor Stimulant Effects of Cocaine. *Neuropsychopharmacology* 16, 156–161. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(96\)00169-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(96)00169-8)
- Marinelli, Michela, 1997. Glucocorticoids and Behavioral Effects of Psychostimulants. I: Locomotor Response to Cocaine Depends on Basal Levels of Glucocorticoids 281, 9.
- Marinelli, M., Piazza, P., Deroche, V., Maccari, S., Le Moal, M., Simon, H., 1994. Corticosterone circadian secretion differentially facilitates dopamine-mediated psychomotor effect of cocaine and morphine. *The Journal of Neuroscience* 14, 2724–2731. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-05-02724.1994>

- Marinelli, M., Piazza, P.V., 2002. Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs*. *European Journal of Neuroscience* 16, 387–394. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02089.x>
- Marmot, M., 2004. *The Status Syndrome How Social Standing Affects Our Health and Longevity*. Henry Holt and Company, New York.
- Márquez, C., Poirier, G.L., Cordero, M.I., Larsen, M.H., Groner, A., Marquis, J., Magistretti, P.J., Trono, D., Sandi, C., 2013. Peripuberty stress leads to abnormal aggression, altered amygdala and orbitofrontal reactivity and increased prefrontal MAOA gene expression. *Translational Psychiatry* 3, e216–e216. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.144>
- Marras, S., Killen, S.S., Lindström, J., McKenzie, D.J., Steffensen, J.F., Domenici, P., 2015. Fish swimming in schools save energy regardless of their spatial position. *Behav Ecol Sociobiol* 69, 219–226. <https://doi.org/10.1007/s00265-014-1834-4>
- Martinez, D., Orlowska, D., Narendran, R., Slifstein, M., Liu, F., Kumar, D., Broft, A., Van Heertum, R., Kleber, H.D., 2010. Dopamine type 2/3 receptor availability in the striatum and social status in human volunteers. *Biol. Psychiatry* 67, 275–278. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.037>
- Martinez, M., Calvo-Torrent, A., Pico-Alfonso, M.A., 1998. Social defeat and subordination as models of social stress in laboratory rodents: A review. *Aggressive Behavior* 24, 241–256. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2337\(1998\)24:4<241::AID-AB1>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2337(1998)24:4<241::AID-AB1>3.0.CO;2-M)
- Mascaro, O., Csibra, G., 2012. Representation of stable social dominance relations by human infants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 6862–6867. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113194109>
- Mason, G., Latham, N., 2004. Can't stop, won't stop: is stereotypy a reliable animal welfare indicator? *Animal Welfare* 13.
- Mason, J.W., 1971. A re-evaluation of the concept of “non-specificity” in stress theory. *J Psychiatr Res* 8, 323–333. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(71\)90028-8](https://doi.org/10.1016/0022-3956(71)90028-8)
- Masur, J., Martz, R.M.W., Bieniek, D., Korte, F., 1971. Influence of (–) Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol and mescaline on the behavior of rats submitted to food competition situations. *Psychopharmacologia* 22, 187–194. <https://doi.org/10.1007/BF00403627>
- Matamalas, M., Bertran-Gonzalez, J., Salomon, L., Degos, B., Deniau, J.-M., Valjent, E., Hervé, D., Girault, J.-A., 2009. Striatal Medium-Sized Spiny Neurons: Identification by Nuclear Staining and Study of Neuronal Subpopulations in BAC Transgenic Mice. *PLoS ONE* 4, e4770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004770>
- Matsumoto, M., Hikosaka, O., 2009. Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature* 459, 837–841. <https://doi.org/10.1038/nature08028>
- Matsumoto, M., Weickert, C.S., Akil, M., Lipska, B.K., Hyde, T.M., Herman, M.M., Kleinman, J.E., Weinberger, D.R., 2003. Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience* 116, 127–137. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00556-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00556-0)
- Mayberg, H.S., 2009. Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *J Clin Invest* 119, 717–725. <https://doi.org/10.1172/JCI38454>
- McEwen, B.S., 2007. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiological Reviews* 87, 873–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- McEwen, B.S., 1998. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 840, 33–44. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>
- McEwen, B.S., 1979. Influences of adrenocortical hormones on pituitary and brain function. *Monogr Endocrinol* 12, 467–492. https://doi.org/10.1007/978-3-642-81265-1_25
- McEwen, B.S., McKittrick, C.R., Tamashiro, K.L.K., Sakai, R.R., 2015. The brain on stress: Insight from studies using the Visible Burrow System. *Physiology & Behavior* 146, 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.04.015>
- McEwen, B.S., Stellar, E., 1993. Stress and the Individual: Mechanisms Leading to Disease. *Arch Intern Med* 153, 2093–2101. <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410180039004>
- McLeod, P.J., Moger, W.H., Ryon, J., Gadbois, S., Fentress, J.C., 1996. The relation between urinary cortisol levels and social behaviour in captive timber wolves. *Canadian Journal of Zoology* 74, 209–216. <https://doi.org/10.1139/z96-026>
- McShea, W.J., Madison, D.M., 1984. Communal nesting between reproductively active females in a spring population of *Microtus pennsylvanicus*. *Can. J. Zool.* 62, 344–346. <https://doi.org/10.1139/z84-053>

- Meerlo, P., Overkamp, G.J.F., Daan, S., Hoofdakker, R.H. van den, Koolhaas, J.M., 1996. Changes in Behaviour and Body Weight Following a Single or Double Social Defeat in Rats. *Stress* 1, 21–32. <https://doi.org/10.3109/10253899609001093>
- Mehrabian, A., 1996. Pleasure-arousal-dominance: A general framework for describing and measuring individual differences in Temperament. *Current Psychology* 14, 261–292. <https://doi.org/10.1007/BF02686918>
- Meijer, O.C., Workel, J.O., Kloet, E.R.D., 1998. Penetration of Dexamethasone into Brain Glucocorticoid Targets Is Enhanced in *mdr1A* P-Glycoprotein Knockout Mice 139, 5.
- Meijsing, S.H., Pufall, M.A., So, A.Y., Bates, D.L., Chen, L., Yamamoto, K.R., 2009. DNA Binding Site Sequence Directs Glucocorticoid Receptor Structure and Activity. *Science* 324, 407–410. <https://doi.org/10.1126/science.1164265>
- Meiser, J., Weindl, D., Hiller, K., 2013. Complexity of dopamine metabolism. *Cell Commun Signal* 11, 34. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-11-34>
- Melchior, M., Chastang, J.-F., Head, J., Goldberg, M., Zins, M., Nabi, H., Younès, N., 2013. Socioeconomic position predicts long-term depression trajectory: a 13-year follow-up of the GAZEL cohort study. *Molecular Psychiatry* 18, 112–121. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.116>
- Mendoza, S.P., Coe, C.L., Lowe, E.L., Levine, S., 1978. The physiological response to group formation in adult male squirrel monkeys. *Psychoneuroendocrinology* 3, 221–229. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(78\)90012-4](https://doi.org/10.1016/0306-4530(78)90012-4)
- Merlot, E., Moze, E., Bartolomucci, A., Dantzer, R., Neveu, P.J., 2004. The rank assessed in a food competition test influences subsequent reactivity to immune and social challenges in mice. *Brain, Behavior, and Immunity* 18, 468–475. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2003.11.007>
- Myers, D., 2007. *Exploring Psychology* 7th ed. (Worth) page 398
- Milhon, J., Lee, S., Kohli, K., Chen, D., Hong, H., Stallcup, M.R., 1997. Departments of Pathology and of Biochemistry and Molecular Biology University of Southern California Los Angeles, California 90033 11, 11.
- Miller, G.E., Chen, E., Zhou, E.S., 2007. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull* 133, 25–45. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.25>
- Mirenowicz, J., Schultz, W., 1996. Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature* 379, 449–451. <https://doi.org/10.1038/379449a0>
- Mirenowicz, J., Schultz, W., 1994. Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine neurons. *J. Neurophysiol.* 72, 1024–1027. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.2.1024>
- Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., Jaber, M., Caron, M.G., 1998. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.* 78, 189–225. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.1.189>
- Mittleman, G., Blaha, C.D., Phillips, A.G., 1992. Pituitary-adrenal and dopaminergic modulation of schedule-induced polydipsia: behavioral and neurochemical evidence. *Behav. Neurosci.* 106, 408–420. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.106.2.408>
- Moga, M.M., Weis, R.P., Moore, R.Y., 1995. Efferent projections of the paraventricular thalamic nucleus in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 359, 221–238. <https://doi.org/10.1002/cne.903590204>
- Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Romanczuk-Seiferth, N., Schmierer, P., Romund, L., Garbusow, M., Wackerhagen, C., Ripke, S., Grimm, O., Haller, L., Witt, S.H., Degenhardt, F., Tost, H., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A., Walter, H., 2016. Theory of mind network activity is altered in subjects with familial liability for schizophrenia. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 11, 299–307. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv111>
- Moisan, M.-P., Le Moal, M., 2012. Le stress dans tous ses états. *médecine/sciences* 28, 612–617. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012286014>
- Molendijk, M.L., de Kloet, E.R., 2019. Coping with the forced swim stressor: Current state-of-the-art. *Behavioural Brain Research* 364, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.005>
- Monder, C., Sakai, R.R., Miroff, Y., Blanchard, D.C., Blanchard, R.J., 1994. Reciprocal changes in plasma corticosterone and testosterone in stressed male rats maintained in a visible burrow system: evidence for a mediating role of testicular 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 134, 1193–1198. <https://doi.org/10.1210/endo.134.3.8119159>
- Montague, P.R., Dayan, P., Sejnowski, T.J., 1996. A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *J. Neurosci.* 16, 1936–1947.

- Mooney, S.J., Peragine, D.E., Hathaway, G.A., Holmes, M.M., 2014. A game of thrones: Neural plasticity in mammalian social hierarchies. *Social Neuroscience* 9, 108–117. <https://doi.org/10.1080/17470919.2014.882862>
- Morales, M., Margolis, E.B., 2017. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience* 18, 73–85. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.165>
- Morgan, D., Grant, K.A., Gage, H.D., Mach, R.H., Kaplan, J.R., Prioleau, O., Nader, S.H., Buchheimer, N., Ehrenkaufer, R.L., Nader, M.A., 2002. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nature Neuroscience* 5, 169–174. <https://doi.org/10.1038/nn798>
- Morimoto, M., Morita, N., Ozawa, H., Yokoyama, K., Kawata, M., 1996. Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *Neuroscience Research* 26, 235–269. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(96\)01105-4](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(96)01105-4)
- Morrison, K.E., Bader, L.R., Clinard, C.T., Gerhard, D.M., Gross, S.E., Cooper, M.A., 2014. Maintenance of dominance status is necessary for resistance to social defeat stress in Syrian hamsters. *Behavioural Brain Research* 270, 277–286. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.05.041>
- Morrison, K.E., Bader, L.R., McLaughlin, C.N., Cooper, M.A., 2013. Defeat-induced activation of the ventral medial prefrontal cortex is necessary for resistance to conditioned defeat. *Behavioural Brain Research* 243, 158–164. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.01.006>
- Morrison, K.E., Swallows, C.L., Cooper, M.A., 2011. Effects of dominance status on conditioned defeat and expression of 5-HT1A and 5-HT2A receptors. *Physiol Behav* 104, 283–290. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.02.033>
- Mossakowski, K.N., 2003. Coping with perceived discrimination: does ethnic identity protect mental health? *J Health Soc Behav* 44, 318–331.
- Mugford, R.A., Nowell, N.W., 1970. Pheromones and their Effect on Aggression in Mice. *Nature* 226, 967–968. <https://doi.org/10.1038/226967a0>
- Murphy, B.L., Arnsten, A.F., Goldman-Rakic, P.S., Roth, R.H., 1996. Increased dopamine turnover in the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in rats and monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 93, 1325–1329. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.3.1325>
- Nadjar, A., Brotchie, J.M., Guigoni, C., Li, Q., Zhou, S.-B., Wang, G.-J., Ravenscroft, P., Georges, F., Crossman, A.R., Bezard, E., 2006. Phenotype of Striatofugal Medium Spiny Neurons in Parkinsonian and Dyskinetic Nonhuman Primates: A Call for a Reappraisal of the Functional Organization of the Basal Ganglia. *J. Neurosci.* 26, 8653–8661. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2582-06.2006>
- Nestler, E.J., 2001. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 119–128. <https://doi.org/10.1038/35053570>
- Neumann, I.D., Landgraf, R., 2012. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends in Neurosciences* 35, 649–659. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.08.004>
- Newcomb, M.D., Bentler, P.M., 1988. Impact of adolescent drug use and social support on problems of young adults: a longitudinal study. *J Abnorm Psychol* 97, 64–75. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.97.1.64>
- Newcomb, M.D., Harlow, L.L., 1986. Life events and substance use among adolescents: mediating effects of perceived loss of control and meaninglessness in life. *J Pers Soc Psychol* 51, 564–577. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.51.3.564>
- Newman, S.W., 1999. The Medial Extended Amygdala in Male Reproductive Behavior A Node in the Mammalian Social Behavior Network. *Annals of the New York Academy of Sciences* 877, 242–257. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09271.x>
- Nicola, S.M., 2007. The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology* 191, 521–550. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0510-4>
- Nicola, S.M., Surmeier, D.J., Malenka, R.C., 2000. Dopaminergic Modulation of Neuronal Excitability in the Striatum and Nucleus Accumbens. *Annual Review of Neuroscience* 23, 185–215. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.185>
- Nikisch, G., Mathé, A.A., Czernik, A., Thiele, J., Bohner, J., Eap, C.B., Ågren, H., Baumann, P., 2005. Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression: relationship with S-citalopram concentrations in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and clinical response. *Psychopharmacology* 181, 751–760. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0034-3>
- Nishi, M., Tanaka, M., Matsuda, K., Sunaguchi, M., Kawata, M., 2004. Visualization of Glucocorticoid Receptor and Mineralocorticoid Receptor Interactions in Living Cells with GFP-Based Fluorescence

- Resonance Energy Transfer. *J. Neurosci.* 24, 4918–4927. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5495-03.2004>
- Noonan, M.P., Sallet, J., Mars, R.B., Neubert, F.X., O'Reilly, J.X., Andersson, J.L., Mitchell, A.S., Bell, A.H., Miller, K.L., Rushworth, M.F.S., 2014. A Neural Circuit Covarying with Social Hierarchy in Macaques. *PLoS Biology* 12, e1001940. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001940>
- Nyby, J., Dizinno, G.A., Whitney, G., 1976. Social status and ultrasonic vocalizations of male mice. *Behavioral Biology* 18, 285–289. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(76\)92198-2](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(76)92198-2)
- O'Connell, L.A., Hofmann, H.A., 2012. Evolution of a Vertebrate Social Decision-Making Network. *Science* 336, 1154–1157. <https://doi.org/10.1126/science.1218889>
- O'Connell, L.A., Hofmann, H.A., 2011. The Vertebrate mesolimbic reward system and social behavior network: A comparative synthesis. *Journal of Comparative Neurology* 519, 3599–3639. <https://doi.org/10.1002/cne.22735>
- Oever, M.C.V. den, Rotaru, D.C., Heinsbroek, J.A., Gouwenberg, Y., Deisseroth, K., Stuber, G.D., Mansvelder, H.D., Smit, A.B., 2013. Ventromedial Prefrontal Cortex Pyramidal Cells Have a Temporal Dynamic Role in Recall and Extinction of Cocaine-Associated Memory. *J. Neurosci.* 33, 18225–18233. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2412-13.2013>
- Olds, J., Milner, P., 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 47, 419–427. <https://doi.org/10.1037/h0058775>
- Ostrove, J.M., Adler, N.E., Kuppermann, M., Washington, A.E., 2000. Objective and subjective assessments of socioeconomic status and their relationship to self-rated health in an ethnically diverse sample of pregnant women. *Health Psychol* 19, 613–618. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.19.6.613>
- Palamar, J.J., Davies, S., Ompad, D.C., Cleland, C.M., Weitzman, M., 2015a. Powder Cocaine and Crack Use in the United States: An Examination of Risk for Arrest and Socioeconomic Disparities in Use. *Drug Alcohol Depend* 149, 108–116. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.01.029>
- Palamar, J.J., Davies, S., Ompad, D.C., Cleland, C.M., Weitzman, M., 2015b. Powder cocaine and crack use in the United States: An examination of risk for arrest and socioeconomic disparities in use. *Drug and Alcohol Dependence* 149, 108–116. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.01.029>
- Palanza, P., Rodgers, R.J., Ferrari, P.F., Parmigiani, S., 1996. Effects of chlordiazepoxide on maternal aggression in mice depend on experience of resident and sex of intruder. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 54, 175–182. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(95\)02109-4](https://doi.org/10.1016/0091-3057(95)02109-4)
- Panksepp, J.B., Jochman, K.A., Kim, J.U., Koy, J.J., Wilson, E.D., Chen, Q., Wilson, C.R., Lahvis, G.P., 2007. Affiliative behavior, ultrasonic communication and social reward are influenced by genetic variation in adolescent mice. *PLoS ONE* 2, e351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000351>
- Papilloud, A., Weger, M., Bacq, A., Zalachoras, I., Hollis, F., Larrieu, T., Battivelli, D., Grosse, J., Zanoletti, O., Parnaudeau, S., Tronche, F., Sandi, C., 2019. The glucocorticoid receptor in the nucleus accumbens plays a crucial role in social rank attainment in rodents. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/668897>
- Parnaudeau, S., Dongelmans, M., Turiault, M., Ambroggi, F., Delbes, A.-S., Cansell, C., Luquet, S., Piazza, P.-V., Tronche, F., Barik, J., 2014. Glucocorticoid receptor gene inactivation in dopamine-innervated areas selectively decreases behavioral responses to amphetamine. *Front Behav Neurosci* 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00035>
- Parrish, J.K., Hamner, W.M., 1997. *Animal Groups in Three Dimensions: How Species Aggregate*. Cambridge University Press.
- Parsonnet, N.V., Lammer, N.C., Holmes, Z.E., Batey, R.T., Wuttke, D.S., 2019. The glucocorticoid receptor DNA-binding domain recognizes RNA hairpin structures with high affinity. *Nucleic Acids Res* 47, 8180–8192. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz486>
- Pascoli, V., Terrier, J., Espallergues, J., Valjent, E., O'Connor, E.C., Lüscher, C., 2014. Contrasting forms of cocaine-evoked plasticity control components of relapse. *Nature* 509, 459–464. <https://doi.org/10.1038/nature13257>
- Paul, E.D., Hale, M.W., Lukkes, J.L., Valentine, M.J., Sarchet, D.M., Lowry, C.A., 2011. Repeated social defeat increases reactive emotional coping behavior and alters functional responses in serotonergic neurons in the rat dorsal raphe nucleus. *Physiology & Behavior* 104, 272–282. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.01.006>
- Paulson, P.E., Camp, D.M., Robinson, T.E., 1991. Time course of transient behavioral depression and persistent behavioral sensitization in relation to regional brain monoamine concentrations during

- amphetamine withdrawal in rats. *Psychopharmacology* (Berl.) 103, 480–492. <https://doi.org/10.1007/bf02244248>
- Paz-Y-Miño C, G., Bond, A.B., Kamil, A.C., Balda, R.P., 2004. Pinyon jays use transitive inference to predict social dominance. *Nature* 430, 778–781. <https://doi.org/10.1038/nature02723>
- Perlman, R.L., 2016. Mouse models of human disease. *Evol Med Public Health* 2016, 170–176. <https://doi.org/10.1093/emph/eow014>
- Pfaff, D.W., Sakuma, Y., 1979. Facilitation of the lordosis reflex of female rats from the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *The Journal of Physiology* 288, 189–202. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1979.sp012690>
- Phillips, A.G., Ahn, S., Floresco, S.B., 2004. Magnitude of Dopamine Release in Medial Prefrontal Cortex Predicts Accuracy of Memory on a Delayed Response Task. *J. Neurosci.* 24, 547–553. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4653-03.2004>
- Piazza, P.V., Barrot, M., Rougé-Pont, F., Marinelli, M., Maccari, S., Abrous, D.N., Simon, H., Le Moal, M., 1996. Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission. *PNAS* 93, 15445–15450. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.26.15445>
- Piazza, P.V., Deminière, J.M., Le Moal, M., Simon, H., 1989. Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* 245, 1511–1513. <https://doi.org/10.1126/science.2781295>
- Piazza, P.V., Marinelli, M., Jodogne, C., Deroche, V., Rougé-Pont, F., Maccari, S., Moal, M.L., Simon, H., 1994. Inhibition of corticosterone synthesis by Metyrapone decreases cocaine-induced locomotion and relapse of cocaine self-administration. *Brain Research* 658, 259–264. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(09\)90034-8](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(09)90034-8)
- Picard, D., Yamamoto, K.R., 1987. Two signals mediate hormone-dependent nuclear localization of the glucocorticoid receptor. *EMBO J* 6, 3333–3340.
- Plotsky, P.M., Sutton, S.W., Bruhn, T.O., Ferguson, A.V., 1988. Analysis of the role of angiotensin II in mediation of adrenocorticotropin secretion. *Endocrinology* 122, 538–545. <https://doi.org/10.1210/endo-122-2-538>
- Poirier, F.E., 1970. Dominance structure of the Nilgiri langur (*Presbytis johnii*) of South India. *Folia Primatol.* 12, 161–186. <https://doi.org/10.1159/000155287>
- Popescu, A.T., Zhou, M.R., Poo, M., 2016. Phasic dopamine release in the medial prefrontal cortex enhances stimulus discrimination. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113, E3169–E3176. <https://doi.org/10.1073/pnas.1606098113>
- Pratt, W.B., Toft, D.O., 1997. Steroid Receptor Interactions with Heat Shock Protein and Immunophilin Chaperones. *Endocr Rev* 18, 306–360. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.3.0303>
- Preuss, T.M., 1995. Do rats have prefrontal cortex? The rose-woolsey-akert program reconsidered. *J Cogn Neurosci* 7, 1–24. <https://doi.org/10.1162/jocn.1995.7.1.1>
- Prewitt, null, Herman, null, 1997. Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Regulation Following Lesions of the Central Nucleus of the Amygdala. *Stress* 1, 263–280. <https://doi.org/10.3109/10253899709013746>
- Puig, M.V., Rose, J., Schmidt, R., Freund, N., 2014. Dopamine modulation of learning and memory in the prefrontal cortex: insights from studies in primates, rodents, and birds. *Front Neural Circuits* 8. <https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00093>
- Pulliam, H.R., 1973. On the advantages of flocking. *Journal of Theoretical Biology* 38, 419–422. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(73\)90184-7](https://doi.org/10.1016/0022-5193(73)90184-7)
- Purba, J.S., Hoogendijk, W.J., Hofman, M.A., Swaab, D.F., 1996. Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 53, 137–143. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830020055007>
- Radley, J.J., Arias, C.M., Sawchenko, P.E., 2006. Regional Differentiation of the Medial Prefrontal Cortex in Regulating Adaptive Responses to Acute Emotional Stress. *J. Neurosci.* 26, 12967–12976. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4297-06.2006>
- Ralls, K., 1971. Mammalian scent marking. *Science* 171, 443–449. <https://doi.org/10.1126/science.171.3970.443>
- Ramos, L., Hicks, C., Caminer, A., Goodwin, J., McGregor, I.S., 2015. Oxytocin and MDMA (‘Ecstasy’) enhance social reward in rats. *Psychopharmacology* 232, 2631–2641. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3899-9>
- Ranjit, N., Young, E.A., Kaplan, G.A., 2005. Material hardship alters the diurnal rhythm of salivary cortisol. *Int J Epidemiol* 34, 1138–1143. <https://doi.org/10.1093/ije/dyi120>

- Rao, R., Androulakis, I.P., 2019. The physiological significance of the circadian dynamics of the HPA axis: Interplay between circadian rhythms, allostasis and stress resilience. *Hormones and Behavior* 110, 77–89. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.02.018>
- Reichardt, H.M., Tuckermann, J.P., Göttlicher, M., Vujic, M., Weih, F., Angel, P., Herrlich, P., Schütz, G., 2001. Repression of inflammatory responses in the absence of DNA binding by the glucocorticoid receptor. *The EMBO Journal* 20, 7168–7173. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.24.7168>
- Reichstein, T., 1936. Über Cortin, das Hormon der Nebennieren-rinde. I. Mitteilung. *Helvetica Chimica Acta* 19, 29–63. <https://doi.org/10.1002/hlca.19360190108>
- Reimer, J.D., Petras, M.L., 1967. Breeding structure of the house mouse, *Mus musculus*, in a population cage. *J. Mammal.* 48, 88–99.
- Remedios, R., Kennedy, A., Zelikowsky, M., Grewe, B.F., Schnitzer, M.J., Anderson, D.J., 2017. Social behaviour shapes hypothalamic neural ensemble representations of conspecific sex. *Nature* 550, 388–392. <https://doi.org/10.1038/nature23885>
- Rescorla, R., Wagner, A., 1972. A theory of Pavlovian conditioning: The effectiveness of reinforcement and non-reinforcement. *Classical Conditioning: Current Research and Theory*.
- Rich, T.J., Hurst, J.L., 1999. The competing countermarks hypothesis: reliable assessment of competitive ability by potential mates. *Animal Behaviour* 58, 1027–1037. <https://doi.org/10.1006/anbe.1999.1217>
- Richardson, H., Zhao, Y., Fekete, E., Funk, C., Wirsching, P., Janda, K., Zorrilla, E., Koob, G., 2008. MPZP: A novel small molecule corticotropin-releasing factor type 1 receptor (CRF1) antagonist. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 88, 497–510. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.10.008>
- Riedel, G., Kang, S.H., Choi, D.Y., Platt, B., 2009. Scopolamine-induced deficits in social memory in mice: reversal by donepezil. *Behav. Brain Res.* 204, 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.06.012>
- Riffée, W.H., Wilcox, R.E., 1985. Effects of multiple pretreatment with apomorphine and amphetamine on amphetamine-induced locomotor activity and its inhibition by apomorphine. *Psychopharmacology (Berl.)* 85, 97–101. <https://doi.org/10.1007/bf00427330>
- Riggs, D.L., Roberts, P.J., Chirillo, S.C., Cheung-Flynn, J., Prapapanich, V., Ratajczak, T., Gaber, R., Picard, D., Smith, D.F., 2003. The Hsp90-binding peptidylprolyl isomerase FKBP52 potentiates glucocorticoid signaling in vivo. *The EMBO Journal* 22, 1158–1167. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg108>
- Rilling, J.K., Glenn, A.L., Jairam, M.R., Pagnoni, G., Goldsmith, D.R., Elfenbein, H.A., Lilienfeld, S.O., 2007. Neural Correlates of Social Cooperation and Non-Cooperation as a Function of Psychopathy. *Biological Psychiatry* 61, 1260–1271. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.021>
- Risbrough, V., Ji, B., Hauger, R., Zhou, X., 2014. Generation and Characterization of Humanized Mice Carrying COMT158 Met/Val Alleles. *Neuropsychopharmacology* 39, 1823–1832. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.29>
- Robinson, D.L., Heien, M.L.A.V., Wightman, R.M., 2002. Frequency of Dopamine Concentration Transients Increases in Dorsal and Ventral Striatum of Male Rats during Introduction of Conspecifics. *The Journal of Neuroscience* 22, 10477–10486. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-23-10477.2002>
- Robinson, D.L., Zitzman, D.L., Smith, K.J., Spear, L.P., 2011. Fast dopamine release events in the nucleus accumbens of early adolescent rats. *Neuroscience* 176, 296–307. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.12.016>
- Robinson, T.E., Berridge, K.C., 2003. Addiction. *Annu Rev Psychol* 54, 25–53. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.54.101601.145237>
- Robinson, T.E., Berridge, K.C., 1993. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 18, 247–291. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(93\)90013-p](https://doi.org/10.1016/0165-0173(93)90013-p)
- Roesch, M.R., Calu, D.J., Schoenbaum, G., 2007. Dopamine neurons encode the better option in rats deciding between differently delayed or sized rewards. *Nature Neuroscience* 10, 1615–1624. <https://doi.org/10.1038/nn2013>
- Rolland, C., MacDonald, D.W., Fraipont, M.D., Berdoy, M., 2003. Free Female Choice in House Mice: Leaving Best for Last. *Behaviour* 140, 1371–1388.
- Ronacher, K., Hadley, K., Avenant, C., Stubbsrud, E., Simons, S.S., Louw, A., Hapgood, J.P., 2009. Ligand-selective transactivation and transrepression via the glucocorticoid receptor: Role of cofactor interaction. *Molecular and Cellular Endocrinology* 299, 219–231. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.10.008>
- Rose, R.M., Holaday, J.W., Bernstein, I.S., 1971. Plasma Testosterone, Dominance Rank and Aggressive Behaviour in Male Rhesus Monkeys. *Nature* 231, 366–368. <https://doi.org/10.1038/231366a0>

- Rosvold, H.E., Mirsky, A.F., Pribram, K.H., 1954. Influence of amygdalectomy on social behavior in monkeys. *J Comp Physiol Psychol* 47, 173–178. <https://doi.org/10.1037/h0058870>
- Roth, R.H., Tam, S.-Y., Ida, Y., Yang, J.-X., Deutch, A.Y., 1988. Stress and the Mesocorticolimbic Dopamine Systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 537, 138–147. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb42102.x>
- Rouge-Pont, F., Marinelli, M., Le Moal, M., Simon, H., Piazza, P., 1995. Stress-induced sensitization and glucocorticoids. II. Sensitization of the increase in extracellular dopamine induced by cocaine depends on stress-induced corticosterone secretion. *The Journal of Neuroscience* 15, 7189–7195. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-11-07189.1995>
- Rowe, F.P., Redfern, R., 1969. Aggressive behaviour in related and unrelated wild house mice (*Mus musculus* L.). *Annals of Applied Biology* 64, 425–431. <https://doi.org/10.1111/j.1744-7348.1969.tb02891.x>
- Rowell, T.E., 1974. The concept of social dominance. *Behavioral Biology* 11, 131–154. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(74\)90289-2](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(74)90289-2)
- Rozin, P., 1976. The Selection of Foods by Rats, Humans, and Other Animals, in: Rosenblatt, J.S., Hinde, R.A., Shaw, E., Beer, C. (Eds.), *Advances in the Study of Behavior*. Academic Press, pp. 21–76. [https://doi.org/10.1016/S0065-3454\(08\)60081-9](https://doi.org/10.1016/S0065-3454(08)60081-9)
- Rudebeck, P.H., 2006. A Role for the Macaque Anterior Cingulate Gyrus in Social Valuation. *Science* 313, 1310–1312. <https://doi.org/10.1126/science.1128197>
- Ruhé, H.G., Khoenkhoen, S.J., Ottenhof, K.W., Koeter, M.W., Mocking, R.J.T., Schene, A.H., 2015. Longitudinal effects of the SSRI paroxetine on salivary cortisol in Major Depressive Disorder. *Psychoneuroendocrinology* 52, 261–271. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.024>
- Ruisoto, P., Contador, I., 2019. The role of stress in drug addiction. An integrative review. *Physiology & Behavior* 202, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.01.022>
- Rushen, J., 1982. The peck orders of chickens: How do they develop and why are they linear? *Animal Behaviour* 30, 1129–1137. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(82\)80203-0](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(82)80203-0)
- Russchen, F.T., Price, J.L., 1984. Amygdalostriatal projections in the rat. Topographical organization and fiber morphology shown using the lectin PHA-L as an anterograde tracer. *Neuroscience Letters* 47, 15–22. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(84\)90379-3](https://doi.org/10.1016/0304-3940(84)90379-3)
- Russell, J.A., Mehrabian, A., 1977. Evidence for a three-factor theory of emotions. *Journal of Research in Personality* 11, 273–294. [https://doi.org/10.1016/0092-6566\(77\)90037-X](https://doi.org/10.1016/0092-6566(77)90037-X)
- Saal, D., Dong, Y., Bonci, A., Malenka, R.C., 2003. Drugs of Abuse and Stress Trigger a Common Synaptic Adaptation in Dopamine Neurons. *Neuron* 37, 577–582. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00021-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00021-7)
- Sachser, N., Lick, C., 1989. Social stress in guinea pigs. *Physiology & Behavior* 46, 137–144. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(89\)90246-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(89)90246-1)
- Saffran, M., Schally, A.V., 1955. The release of corticotrophin by anterior pituitary tissue in vitro. *Can J Biochem Physiol* 33, 408–415.
- Salgado, S., Kaplitt, M.G., 2015. The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 93, 75–93. <https://doi.org/10.1159/000368279>
- Sallet, J., Mars, R.B., Noonan, M.P., Andersson, J.L., O'Reilly, J.X., Jbabdi, S., Croxson, P.L., Jenkinson, M., Miller, K.L., Rushworth, M.F.S., 2011. Social Network Size Affects Neural Circuits in Macaques. *Science* 334, 697–700. <https://doi.org/10.1126/science.1210027>
- Sandi, C., Haller, J., 2015. Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience* 16, 290–304. <https://doi.org/10.1038/nrn3918>
- Sands, J., Creel, S., 2004. Social dominance, aggression and faecal glucocorticoid levels in a wild population of wolves, *Canis lupus*. *Animal Behaviour* 67, 387–396. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2003.03.019>
- Santos, G.S., Nagasaka, Y., Fujii, N., Nakahara, H., 2012. Encoding of social state information by neuronal activities in the macaque caudate nucleus. *Soc Neurosci* 7, 42–58. <https://doi.org/10.1080/17470919.2011.578465>
- Sapolsky, R.M., 2005. The Influence of Social Hierarchy on Primate Health. *Science* 308, 648–652. <https://doi.org/10.1126/science.1106477>
- Sapolsky, R.M., 2004. Social Status and Health in Humans and Other Animals. *Annual Review of Anthropology* 33, 393–418. <https://doi.org/10.1146/annurev.anthro.33.070203.144000>
- Sapolsky, R.M., 1982. The endocrine stress-response and social status in the wild baboon. *Hormones and Behavior* 16, 279–292. [https://doi.org/10.1016/0018-506X\(82\)90027-7](https://doi.org/10.1016/0018-506X(82)90027-7)

- Sapolsky, R.M., Krey, L.C., McEwen, B.S., 1986. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr. Rev.* 7, 284–301. <https://doi.org/10.1210/edrv-7-3-284>
- Sarnyai, Z., Höhn, J., Szabó, G., Penke, B., 1992. Critical role of endogenous corticotropin-releasing factor (CRF) in the mediation of the behavioral action of cocaine in rats. *Life Sciences* 51, 2019–2024. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90151-E](https://doi.org/10.1016/0024-3205(92)90151-E)
- Sawaguchi, T., Goldman-Rakic, P.S., 1994. The role of D1-dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *Journal of Neurophysiology* 71, 515–528. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.71.2.515>
- Sawaguchi, T., Goldman-Rakic, P.S., 1991. D1 Dopamine Receptors in Prefrontal Cortex: Involvement in Working Memory 251, 5.
- Sawchenko, P.E., Li, H.-Y., Ericsson, A., 2000. Circuits and mechanisms governing hypothalamic responses to stress: a tale of two paradigms, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 61–78. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)62131-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62131-7)
- Sayler, A., Salmon, M., 1969. Communal nursing in mice: influence of multiple mothers on the growth of the young. *Science* 164, 1309–1310. <https://doi.org/10.1126/science.164.3885.1309>
- Schiffmann, S.N., Jacobs, O., Vanderhaeghen, J.J., 1991. Striatal restricted adenosine A2 receptor (RDC8) is expressed by enkephalin but not by substance P neurons: an in situ hybridization histochemistry study. *J. Neurochem.* 57, 1062–1067. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1991.tb08257.x>
- Schoech, S.J., Mumme, R.L., Moore, M.C., 1991. Reproductive Endocrinology and Mechanisms of Breeding Inhibition in Cooperatively Breeding Florida Scrub Jays (*Aphelocoma c. coerulescens*). *The Condor* 93, 354–364. <https://doi.org/10.2307/1368951>
- Schoenbaum, G., Roesch, M.R., Stalnaker, T.A., 2006. Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction. *Trends in Neurosciences* 29, 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.12.006>
- Schofield, G., Katselidis, K., Dimopoulos, P., Pantis, J., Hays, G., 2006. Behaviour analysis of the loggerhead sea turtle *Caretta caretta* from direct in-water observation. *Endangered Species Research* 2, 71–79. <https://doi.org/10.3354/esr002071>
- Schultz, W., 2007. Multiple Dopamine Functions at Different Time Courses. *Annual Review of Neuroscience* 30, 259–288. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135722>
- Schultz, W., 1998. Predictive Reward Signal of Dopamine Neurons. *Journal of Neurophysiology* 80, 1–27. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.1>
- Schultz, W., Dayan, P., Montague, P.R., 1997. A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Science* 275, 1593–1599. <https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593>
- Schutz, W.C., 1958. FIRO: A three-dimensional theory of interpersonal behavior, FIRO: A three-dimensional theory of interpersonal behavior. Rinehart, Oxford, England.
- Schuurman, T., 1980. Hormonal Correlates of Agonistic Behavior in Adult Male Rats, in: McConnell, P.S., Boer, G.J., Romijn, H.J., Van De Poll, N.E., Corner, M.A. (Eds.), *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 415–420. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60079-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60079-5)
- Scott-Van Zeeland, A.A., Dapretto, M., Ghahremani, D.G., Poldrack, R.A., Bookheimer, S.Y., 2010. Reward Processing in Autism. *Autism Res* 3, 53–67. <https://doi.org/10.1002/aur.122>
- Seamans, J.K., Floresco, S.B., Phillips, A.G., 1998. D1 receptor modulation of hippocampal-prefrontal cortical circuits integrating spatial memory with executive functions in the rat. *J. Neurosci.* 18, 1613–1621.
- See, R.E., McLaughlin, J., Fuchs, R.A., 2003. Muscarinic receptor antagonism in the basolateral amygdala blocks acquisition of cocaine-stimulus association in a model of relapse to cocaine-seeking behavior in rats. *Neuroscience* 117, 477–483. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00665-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00665-6)
- Sellings, L.H.L., Clarke, P.B.S., 2003. Segregation of Amphetamine Reward and Locomotor Stimulation between Nucleus Accumbens Medial Shell and Core. *J. Neurosci.* 23, 6295–6303. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-15-06295.2003>
- Selye, H., 1975. Stress and distress. *Compr Ther* 1, 9–13.
- Selye, H., 1936. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature* 138, 32. <https://doi.org/10.1038/138032a0>
- Shelley, E.L., Blumstein, D.T., 2005. The evolution of vocal alarm communication in rodents. *Behavioral Ecology* 16, 169–177. <https://doi.org/10.1093/beheco/arh148>
- Shemesh, Y., Sztainberg, Y., Forkosh, O., Shlapobersky, T., Chen, A., Schneidman, E., 2013. High-order social interactions in groups of mice. *eLife* 2. <https://doi.org/10.7554/eLife.00759>

- Sheridan, J.F., Stark, J.L., Avitsur, R., Padgett, D.A., 2000. Social disruption, immunity, and susceptibility to viral infection. Role of glucocorticoid insensitivity and NGF. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 917, 894–905. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05455.x>
- Sherman, G.D., Lee, J.J., Cuddy, A.J.C., Renshon, J., Oveis, C., Gross, J.J., Lerner, J.S., 2012. Leadership is associated with lower levels of stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, 17903–17907. <https://doi.org/10.1073/pnas.1207042109>
- Shippenberg, T.S., Heidbreder, C., 1995. Sensitization to the conditioned rewarding effects of cocaine: pharmacological and temporal characteristics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 273, 808–815.
- Shippenberg, T.S., Heidbreder, C., Lefevour, A., 1996. Sensitization to the conditioned rewarding effects of morphine: pharmacology and temporal characteristics. *Eur. J. Pharmacol.* 299, 33–39. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(95\)00852-7](https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00852-7)
- Shively, C.A., Laber-Laird, K., Anton, R.F., 1997. Behavior and physiology of social stress and depression in female cynomolgus monkeys. *Biological Psychiatry* 41, 871–882. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00185-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00185-0)
- Shively, C.A., Register, T.C., Clarkson, T.B., 2009. Social stress, visceral obesity, and coronary artery atherosclerosis: product of a primate adaptation. *Am. J. Primatol.* 71, 742–751. <https://doi.org/10.1002/ajp.20706>
- Siart, B., Pflüger, L.S., Wallner, B., 2016. Pulling Rank: Military Rank Affects Hormone Levels and Fairness in an Allocation Experiment. *Front. Psychol.* 7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01750>
- Siegel, A., Shaikh, M.B., 1997. The neural bases of aggression and rage in the cat. *Aggression and Violent Behavior* 2, 241–271. [https://doi.org/10.1016/S1359-1789\(96\)00010-9](https://doi.org/10.1016/S1359-1789(96)00010-9)
- Silk, J.B., Beehner, J.C., Bergman, T.J., Crockford, C., Engh, A.L., Moscovice, L.R., Wittig, R.M., Seyfarth, R.M., Cheney, D.L., 2010. Strong and Consistent Social Bonds Enhance the Longevity of Female Baboons. *Current Biology* 20, 1359–1361. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.05.067>
- Singh-Manoux, A., Marmot, M., Adler, N., 2005. Does Subjective Social Status Predict Health and Change in Health Status Better Than Objective Status? *Psychosomatic Medicine* 67, 855–861. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000188434.52941.a0>
- Sinha, R., 2008. Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1141, 105–130. <https://doi.org/10.1196/annals.1441.030>
- Sinha, R., 2007. The role of stress in addiction relapse. *Curr Psychiatry Rep* 9, 388–395. <https://doi.org/10.1007/s11920-007-0050-6>
- Smith, C.J.W., Wilkins, K.B., Li, S., Tulimieri, M.T., Veenema, A.H., 2018. Nucleus accumbens mu opioid receptors regulate context-specific social preferences in the juvenile rat. *Psychoneuroendocrinology* 89, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.12.017>
- Smith, R.J., Lobo, M.K., Spencer, S., Kalivas, P.W., 2013. Cocaine-induced adaptations in D1 and D2 accumbens projection neurons (a dichotomy not necessarily synonymous with direct and indirect pathways). *Curr Opin Neurobiol* 23, 546–552. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.026>
- Snyder-Mackler, N., Sanz, J., Kohn, J.N., Brinkworth, J.F., Morrow, S., Shaver, A.O., Grenier, J.-C., Pique-Regi, R., Johnson, Z.P., Wilson, M.E., Barreiro, L.B., Tung, J., 2016. Social status alters immune regulation and response to infection in macaques. *Science* 354, 1041–1045. <https://doi.org/10.1126/science.aah3580>
- Snyder-Mackler, N., Sanz, J., Kohn, J.N., Voyles, T., Pique-Regi, R., Wilson, M.E., Barreiro, L.B., Tung, J., 2019. Social status alters chromatin accessibility and the gene regulatory response to glucocorticoid stimulation in rhesus macaques. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 116, 1219–1228. <https://doi.org/10.1073/pnas.1811758115>
- Sommer, W.H., Rimondini, R., Hansson, A.C., Hippskind, P.A., Gehlert, D.R., Barr, C.S., Heilig, M.A., 2008. Upregulation of Voluntary Alcohol Intake, Behavioral Sensitivity to Stress, and Amygdala Crhr1 Expression Following a History of Dependence. *Biological Psychiatry* 63, 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.010>
- Sorg, B.A., Kalivas, P.W., 1993. Effects of cocaine and footshock stress on extracellular dopamine levels in the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 53, 695–703. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90617-O](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90617-O)
- Spitzer, M., Fischbacher, U., Herrnberger, B., Grön, G., Fehr, E., 2007. The Neural Signature of Social Norm Compliance. *Neuron* 56, 185–196. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.09.011>
- Staal, W.G., 2015. Autism, DRD3 and repetitive and stereotyped behavior, an overview of the current knowledge. *European Neuropsychopharmacology, The dopamine D3 receptor: from preclinical*

- studies to the treatment of psychiatric disorders 25, 1421–1426. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.08.011>
- Stanton, M.A., Mann, J., 2012. Early Social Networks Predict Survival in Wild Bottlenose Dolphins. *PLOS ONE* 7, e47508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047508>
- Stanton, M.E., Patterson, J.M., Levine, S., 1985. Social influences on conditioned cortisol secretion in the squirrel monkey. *Psychoneuroendocrinology* 10, 125–134. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(85\)90050-2](https://doi.org/10.1016/0306-4530(85)90050-2)
- Steffensen, S.C., Svingos, A.L., Pickel, V.M., Henriksen, S.J., 1998. Electrophysiological characterization of GABAergic neurons in the ventral tegmental area. *J. Neurosci.* 18, 8003–8015.
- Steptoe, A., Kunz-Ebrecht, S., Owen, N., Feldman, P.J., Willemsen, G., Kirschbaum, C., Marmot, M., 2003. Socioeconomic status and stress-related biological responses over the working day. *Psychosom Med* 65, 461–470. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000035717.78650.a1>
- Sterling, P., Eyer, J., 1988. Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology, in: *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. John Wiley & Sons, Oxford, England, pp. 629–649.
- Stöcklin, E., Wissler, M., Gouilleux, F., Groner, B., 1996. Functional interactions between Stat5 and the glucocorticoid receptor. *Nature* 383, 726–728. <https://doi.org/10.1038/383726a0>
- Stolte, E.H., van Kemenade, B.M.L.V., Savelkoul, H.F.J., Flik, G., 2006. Evolution of glucocorticoid receptors with different glucocorticoid sensitivity. *J. Endocrinol.* 190, 17–28. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06703>
- Strakowski, S.M., Sax, K.W., 1998. Progressive behavioral response to repeated d-amphetamine challenge: further evidence for sensitization in humans. *Biol. Psychiatry* 44, 1171–1177. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(97\)00454-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00454-x)
- Strakowski, S.M., Sax, K.W., Rosenberg, H.L., DelBello, M.P., Adler, C.M., 2001. Human response to repeated low-dose d-amphetamine: evidence for behavioral enhancement and tolerance. *Neuropsychopharmacology* 25, 548–554. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00253-6](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00253-6)
- Strozik, E., Festing, M.F.W., 1981. Whisker trimming in mice. *Laboratory Animals* 15, 309–312. <https://doi.org/10.1258/002367781780953040>
- Strübin, C., Steinegger, M., Bshary, R., 2011. On Group Living and Collaborative Hunting in the Yellow Saddle Goatfish (*Parupeneus cyclostomus*)1. *Ethology* 117, 961–969. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0310.2011.01966.x>
- Stuber, G.D., Sparta, D.R., Stamatakis, A.M., van Leeuwen, W.A., Hardjoprajitno, J.E., Cho, S., Tye, K.M., Kempadoo, K.A., Zhang, F., Deisseroth, K., Bonci, A., 2011. Excitatory transmission from the amygdala to nucleus accumbens facilitates reward seeking. *Nature* 475, 377–380. <https://doi.org/10.1038/nature10194>
- Sullivan, P.F., Neale, M.C., Kendler, K.S., 2000. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *AJP* 157, 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Surmeier, D.J., Ding, J., Day, M., Wang, Z., Shen, W., 2007. D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci.* 30, 228–235. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.008>
- Sutton, G.J., Hoskins, A.J., Arnould, J.P.Y., 2015. Benefits of Group Foraging Depend on Prey Type in a Small Marine Predator, the Little Penguin. *PLOS ONE* 10, e0144297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144297>
- Swanson, L.W., 1982. The Projections of the Ventral Tegmental Area and Adjacent Regions: A Combined Fluorescent Retrograde Tracer and Immunofluorescence Study in the Rat 33.
- Szabo, S., Tache, Y., Somogyi, A., 2012. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief “Letter” to the Editor # of *Nature*. *Stress* 15, 472–478. <https://doi.org/10.3109/10253890.2012.710919>
- Szathmáry, E., Smith, J.M., 1995. The major evolutionary transitions. *Nature* 374, 227–232. <https://doi.org/10.1038/374227a0>
- Sztainberg, Y., Chen, A., 2010. An environmental enrichment model for mice. *Nat Protoc* 5, 1535–1539. <https://doi.org/10.1038/nprot.2010.114>
- Tallamy, D.W., 1984. Insect Parental Care. *BioScience* 34, 20–24. <https://doi.org/10.2307/1309421>
- Tan, K.R., Brown, M., Labouèbe, G., Yvon, C., Creton, C., Fritschy, J.-M., Rudolph, U., Lüscher, C., 2010. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* 463, 769–774. <https://doi.org/10.1038/nature08758>

- Taylor, G.T., 1981. Fear and affiliation in domesticated male rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 95, 685–693. <https://doi.org/10.1037/h0077817>
- Tepper, J.M., Sun, B.-C., Martin, L.P., Creese, I., 1997. Functional Roles of Dopamine D2 and D3 Autoreceptors on Nigrostriatal Neurons Analyzed by Antisense Knockdown In Vivo. *J. Neurosci.* 17, 2519–2530. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-07-02519.1997>
- Thierry, A.M., Blanc, G., Sobel, A., Stinus, L., Glowinski, J., 1973. Dopaminergic terminals in the rat cortex. *Science* 182, 499–501. <https://doi.org/10.1126/science.182.4111.499>
- Thomas, M.J., Beurrier, C., Bonci, A., Malenka, R.C., 2001. Long-term depression in the nucleus accumbens: a neural correlate of behavioral sensitization to cocaine. *Nat Neurosci* 4, 1217–1223. <https://doi.org/10.1038/nn757>
- Thomsen, L., Frankenhuys, W.E., Ingold-Smith, M., Carey, S., 2011. Big and mighty: Preverbal infants mentally represent social dominance. *Science* 331, 477–480. <https://doi.org/10.1126/science.1199198>
- Thonhauser, K.E., Thoß, M., Musolf, K., Klaus, T., Penn, D.J., 2014. Multiple paternity in wild house mice (*Mus musculus musculus*): effects on offspring genetic diversity and body mass. *Ecol Evol* 4, 200–209. <https://doi.org/10.1002/ece3.920>
- Tidey, J.W., Miczek, K.A., 1996. Social defeat stress selectively alters mesocorticolimbic dopamine release: an in vivo microdialysis study. *Brain Research* 721, 140–149. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00159-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00159-X)
- Timmer, M., Cordero, M.I., Sevelinges, Y., Sandi, C., 2011. Evidence for a Role of Oxytocin Receptors in the Long-Term Establishment of Dominance Hierarchies. *Neuropsychopharmacology* 36, 2349–2356. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.125>
- Timmer, M., Sandi, C., 2010. A role for glucocorticoids in the long-term establishment of a social hierarchy. *Psychoneuroendocrinology* 35, 1543–1552. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.05.011>
- Tirelli, E., Terry, P., 1998. Amphetamine-induced conditioned activity and sensitization: the role of habituation to the test context and the involvement of Pavlovian processes. *Behav Pharmacol* 9, 409–419.
- Torquet, N., Marti, F., Campart, C., Tolu, S., Nguyen, C., Oberto, V., Benallaoua, M., Naudé, J., Didiéne, S., Debray, N., Jezequel, S., Le Gouestre, L., Hanneuse, B., Mariani, J., Mourot, A., Faure, P., 2018. Social interactions impact on the dopaminergic system and drive individuality. *Nature Communications* 9. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05526-5>
- Tronche F., 2007. Corticosteroid receptor genes: functional dissection in mice. In *Encyclopedia of Stress*, B. McEwen, G. Chrousos, Ron de Kloet editors, Elsevier publisher, vol 1, pp 584-594.
- Tronche, F., Kellendonk, C., Kretz, O., Gass, P., Anlag, K., Orban, P.C., Bock, R., Klein, R., Schütz, G., 1999. Disruption of the glucocorticoid receptor gene in the nervous system results in reduced anxiety. *Nat. Genet.* 23, 99–103. <https://doi.org/10.1038/12703>
- Tronche, F., Opherck, C., Moriggl, R., Kellendonk, C., Reimann, A., Schwake, L., Reichardt, H.M., Stangl, K., Gau, D., Hoeflich, A., Beug, H., Schmid, W., Schütz, G., 2004. Glucocorticoid receptor function in hepatocytes is essential to promote postnatal body growth. *Genes Dev* 18, 492–497. <https://doi.org/10.1101/gad.284704>
- Tsai, H.-C., Zhang, F., Adamantidis, A., Stuber, G.D., Bonci, A., de Lecea, L., Deisseroth, K., 2009. Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science* 324, 1080–1084. <https://doi.org/10.1126/science.1168878>
- Turiault, M., Parnaudeau, S., Milet, A., Parlato, R., Rouzeau, J.-D., Lazar, M., Tronche, F., 2007. Analysis of dopamine transporter gene expression pattern – generation of DAT-iCre transgenic mice. *The FEBS Journal* 274, 3568–3577. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2007.05886.x>
- Tye, K.M., Prakash, R., Kim, S.-Y., Fenno, L.E., Grosenick, L., Zarabi, H., Thompson, K.R., Gradinaru, V., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., 2011. Amygdala circuitry mediating reversible and bidirectional control of anxiety. *Nature* 471, 358–362. <https://doi.org/10.1038/nature09820>
- Uhlenhaut, N.H., Barish, G.D., Yu, R.T., Downes, M., Karunasiri, M., Liddle, C., Schwalie, P., Hübner, N., Evans, R.M., 2013. Insights into Negative Regulation by the Glucocorticoid Receptor from Genome-Wide Profiling of Inflammatory Cistromes. *Mol Cell* 49, 158–171. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.013>
- Ulrich-Lai, Y.M., Herman, J.P., 2009. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience* 10, 397–409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>
- Ungless, M.A., 2004. Dopamine: the salient issue. *Trends Neurosci.* 27, 702–706. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.10.001>

- Ungless, M.A., Magill, P.J., Bolam, J.P., 2004. Uniform inhibition of dopamine neurons in the ventral tegmental area by aversive stimuli. *Science* 303, 2040–2042. <https://doi.org/10.1126/science.1093360>
- Uylings, H.B.M., Groenewegen, H.J., Kolb, B., 2003. Do rats have a prefrontal cortex? *Behavioural Brain Research* 146, 3–17. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.028>
- Valjent, E., Bertran-Gonzalez, J., Hervé, D., Fisone, G., Girault, J.-A., 2009. Looking BAC at striatal signaling: cell-specific analysis in new transgenic mice. *Trends in Neurosciences* 32, 538–547. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.06.005>
- Valsecchi, P., Galef, J., 1989. Social Influences on the Food Preferences of House Mice (*Mus Musculus*). *International Journal of Comparative Psychology* 2.
- van Huijstee, A.N., Mansvelter, H.D., 2015. Glutamatergic synaptic plasticity in the mesocorticolimbic system in addiction. *Front. Cell. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00466>
- Vandevyver, S., Dejager, L., Tuckermann, J., Libert, C., 2013. New Insights into the Anti-inflammatory Mechanisms of Glucocorticoids: An Emerging Role for Glucocorticoid-Receptor-Mediated Transactivation. *Endocrinology* 154, 993–1007. <https://doi.org/10.1210/en.2012-2045>
- Varholick, J.A., Bailoo, J.D., Palme, R., Würbel, H., 2018. Phenotypic variability between Social Dominance Ranks in laboratory mice. *Sci Rep* 8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24624-4>
- Veenema, A.H., Meijer, O.C., de Kloet, E.R., Koolhaas, J.M., Bohus, B.G., 2003. Differences in basal and stress-induced HPA regulation of wild house mice selected for high and low aggression. *Hormones and Behavior* 43, 197–204. [https://doi.org/10.1016/S0018-506X\(02\)00013-2](https://doi.org/10.1016/S0018-506X(02)00013-2)
- Venton, B.J., Seipel, A.T., Phillips, P.E.M., Wetsel, W.C., Gitler, D., Greengard, P., Augustine, G.J., Wightman, R.M., 2006. Cocaine Increases Dopamine Release by Mobilization of a Synapsin-Dependent Reserve Pool. *J. Neurosci.* 26, 3206–3209. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4901-04.2006>
- Vertes, R.P., 2004. Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse* 51, 32–58. <https://doi.org/10.1002/syn.10279>
- Vezina, P., Stewart, J., 1984. Conditioning and place-specific sensitization of increases in activity induced by morphine in the VTA. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 20, 925–934. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(84\)90018-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(84)90018-2)
- Vialou, V., Robison, A.J., LaPlant, Q.C., Covington, H.E., Dietz, D.M., Ohnishi, Y.N., Mouzon, E., Rush, A.J., Watts, E.L., Wallace, D.L., Iñiguez, S.D., Ohnishi, Y.H., Steiner, M.A., Warren, B.L., Krishnan, V., Bolaños, C.A., Neve, R.L., Ghose, S., Berton, O., Tamminga, C.A., Nestler, E.J., 2010. Δ FosB in brain reward circuits mediates resilience to stress and antidepressant responses. *Nature Neuroscience* 13, 745–752. <https://doi.org/10.1038/nn.2551>
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.-J., Hitzemann, R., Logan, J., Schlyer, D.J., Dewey, S.L., Wolf, A.P., 1993. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 14, 169–177. <https://doi.org/10.1002/syn.890140210>
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Fowler, J.S., Logan, J., Gatley, S.J., Wong, C., Hitzemann, R., Pappas, N.R., 1999. Reinforcing Effects of Psychostimulants in Humans Are Associated with Increases in Brain Dopamine and Occupancy of D2Receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 291, 409–415.
- von Rueden, C.R., Trumble, B.C., Emery Thompson, M., Stieglitz, J., Hooper, P.L., Blackwell, A.D., Kaplan, H.S., Gurven, M., 2014. Political influence associates with cortisol and health among egalitarian forager-farmers. *Evolution, Medicine, and Public Health* 2014, 122–133. <https://doi.org/10.1093/emph/eou021>
- Voorn, P., Vanderschuren, L.J.M.J., Groenewegen, H.J., Robbins, T.W., Pennartz, C.M.A., 2004. Putting a spin on the dorsal–ventral divide of the striatum. *Trends in Neurosciences* 27, 468–474. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.06.006>
- Waelti, P., Dickinson, A., Schultz, W., 2001. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature* 412, 43–48. <https://doi.org/10.1038/35083500>
- Walker, B.R., 2007. Glucocorticoids and Cardiovascular Disease. *European Journal of Endocrinology* 157, 545–559. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0455>
- Wang, F., Kessels, H.W., Hu, H., 2014. The mouse that roared: neural mechanisms of social hierarchy. *Trends in Neurosciences* 37, 674–682. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.07.005>
- Wang, F., Zhu, J., Zhu, H., Zhang, Q., Lin, Z., Hu, H., 2011. Bidirectional Control of Social Hierarchy by Synaptic Efficacy in Medial Prefrontal Cortex. *Science* 334, 693–697. <https://doi.org/10.1126/science.1209951>

- Watabe-Uchida, M., Eshel, N., Uchida, N., 2017. Neural Circuitry of Reward Prediction Error. *Annual Review of Neuroscience* 40, 373–394. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031109>
- Watanabe, M., Kodama, T., Hikosaka, K., 1997. Increase of Extracellular Dopamine in Primate Prefrontal Cortex During a Working Memory Task. *Journal of Neurophysiology* 78, 2795–2798. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.5.2795>
- Watanabe, N., Yamamoto, M., 2015. Neural mechanisms of social dominance. *Frontiers in Neuroscience* 9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00154>
- Wcislo, W.T., 2005. Social labels: we should emphasize biology over terminology and not vice versa. *Annales Zoologici Fennici* 42, 565–568.
- Weger, M., Sevelinges, Y., Grosse, J., de Suduiraut, I.G., Zanoletti, O., Sandi, C., 2018. Increased brain glucocorticoid actions following social defeat in rats facilitates the long-term establishment of social subordination. *Physiology & Behavior* 186, 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.01.008>
- Wei, Q., Lu, X.-Y., Liu, L., Schafer, G., Shieh, K.-R., Burke, S., Robinson, T.E., Watson, S.J., Seasholtz, A.F., Akil, H., 2004. Glucocorticoid receptor overexpression in forebrain: A mouse model of increased emotional lability. *PNAS* 101, 11851–11856. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402208101>
- Weimerskirch, H., Martin, J., Clerquin, Y., Alexandre, P., Jiraskova, S., 2001. Energy saving in flight formation. *Nature* 413, 697–698. <https://doi.org/10.1038/35099670>
- Weiner, D.M., Levey, A.I., Sunahara, R.K., Niznik, H.B., O’Dowd, B.F., Seeman, P., Brann, M.R., 1991. D1 and D2 dopamine receptor mRNA in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88, 1859–1863. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.5.1859>
- Weiss, J.M., 1972. Influence of psychological variables on stress-induced pathology. *Ciba Found. Symp.* 8, 253–265. <https://doi.org/10.1002/9780470719916.ch12>
- Weissbrod, A., Shapiro, A., Vasserman, G., Edry, L., Dayan, M., Yitzhaky, A., Hertzberg, L., Feinerman, O., Kimchi, T., 2013. Automated long-term tracking and social behavioural phenotyping of animal colonies within a semi-natural environment. *Nat Commun* 4, 2018. <https://doi.org/10.1038/ncomms3018>
- Wheeler, W.M., 1928. *The social insects : their origin and evolution*. London : K. Paul, Trench, Trubner ; New York : Harcourt, Brace.
- White, N.R., Prasad, M., Barfield, R.J., Nyby, J.G., 1998. 40- and 70-kHz Vocalizations of Mice (*Mus musculus*) during Copulation. *Physiology & Behavior* 63, 467–473. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(97\)00484-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(97)00484-8)
- White, P.C., Mune, T., Agarwal, A.K., 1997. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr. Rev.* 18, 135–156. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.1.0288>
- Whitney, G., Alpern, M., Dizinno, G., Horowitz, G., 1974. Female odors evoke ultrasounds from male mice. *Animal Learning & Behavior* 2, 13–18. <https://doi.org/10.3758/BF03199109>
- Wickens, J.R., Budd, C.S., Hyland, B.I., Arbuthnott, G.W., 2007. Striatal Contributions to Reward and Decision Making: Making Sense of Regional Variations in a Reiterated Processing Matrix. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1104, 192–212. <https://doi.org/10.1196/annals.1390.016>
- Wieczorek, M., Dunn, A.J., 2006. Effect of subdiaphragmatic vagotomy on the noradrenergic and HPA axis activation induced by intraperitoneal interleukin-1 administration in rats. *Brain Research* 1101, 73–84. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.04.120>
- Wiener, S.G., Johnson, D.F., Levine, S., 1987. Influence of postnatal rearing conditions on the response of squirrel monkey infants to brief perturbations in mother-infant relationships. *Physiol. Behav.* 39, 21–26. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(87\)90339-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(87)90339-8)
- Wiers, C.E., Shokri-Kojori, E., Cabrera, E., Cunningham, S., Wong, C., Tomasi, D., Wang, G.-J., Volkow, N.D., 2016. Socioeconomic status is associated with striatal dopamine D2/D3 receptors in healthy volunteers but not in cocaine abusers. *Neuroscience Letters* 617, 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.01.056>
- Wilkinson, G.S., Baker, A.E.M., 1988. Communal Nesting among Genetically Similar House Mice. *Ethology* 77, 103–114. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0310.1988.tb00196.x>
- Williams, C.T., Latkin, C.A., 2007. Neighborhood Socioeconomic Status, Personal Network Attributes, and Use of Heroin and Cocaine. *American Journal of Preventive Medicine, Understanding the Social Epidemiology of Drug Abuse and HIV/AIDS* 32, S203–S210. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2007.02.006>

- Williams, D.R., Haile, R., González, H.M., Neighbors, H., Baser, R., Jackson, J.S., 2007. The Mental Health of Black Caribbean Immigrants: Results from the National Survey of American Life. *Am J Public Health* 97, 52–59. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2006.088211>
- Williamson, C.M., Lee, W., Romeo, R.D., Curley, J.P., 2017. Social context-dependent relationships between mouse dominance rank and plasma hormone levels. *Physiology & Behavior* 171, 110–119. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.12.038>
- Wilson, A.P., Vessey, S.H., 1968. Behavior of free-ranging castrated rhesus monkeys. *Folia Primatol.* 9, 1–14. <https://doi.org/10.1159/000155164>
- Wilson, E.O., 1971. *The Insect Societies*. Belknap Press of Harvard University Press.
- Windle, R.J., Wood, S.A., Lightman, S.L., Ingram, C.D., 1998. The Pulsatile Characteristics of Hypothalamo-Pituitary- Adrenal Activity in Female Lewis and Fischer 344 Rats and Its Relationship to Differential Stress Responses 139, 9.
- Wise, R.A., Bozarth, M.A., 1987. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 94, 469–492.
- Wise, S.P., 2008. Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function. *Trends in Neurosciences* 31, 599–608. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.08.008>
- Wood, S.K., Walker, H.E., Valentino, R.J., Bhatnagar, S., 2010. Individual Differences in Reactivity to Social Stress Predict Susceptibility and Resilience to a Depressive Phenotype: Role of Corticotropin-Releasing Factor. *Endocrinology* 151, 1795–1805. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1026>
- Wood-Gush, D.G., 1971. Animal welfare: synopsis of an address. *Br. Vet. J.* 127, 394.
- Wu, Y., Richard, S., Parent, A., 2000. The organization of the striatal output system: a single-cell juxtacellular labeling study in the rat. *Neuroscience Research* 38, 49–62. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(00\)00140-1](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(00)00140-1)
- Wüst, S., van Rossum, E.F.C., Federenko, I.S., Koper, J.W., Kumsta, R., Hellhammer, D.H., 2004. Common Polymorphisms in the Glucocorticoid Receptor Gene Are Associated with Adrenocortical Responses to Psychosocial Stress. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89, 565–573. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031148>
- Xu, Y., Day, T.A., Buller, K.M., 1999. The central amygdala modulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to systemic interleukin-1beta administration. *Neuroscience* 94, 175–183. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00311-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00311-5)
- Yagishita, S., Hayashi-Takagi, A., Ellis-Davies, G.C.R., Urakubo, H., Ishii, S., Kasai, H., 2014. A critical time window for dopamine actions on the structural plasticity of dendritic spines. *Science* 345, 1616–1620. <https://doi.org/10.1126/science.1255514>
- Yamaguchi, Y., Lee, Y.-A., Kato, A., Goto, Y., 2016. The Roles of Dopamine D1 Receptor on the Social Hierarchy of Rodents and Non-human Primates. *International Journal of Neuropsychopharmacology* pyw106. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw106>
- Yamaguchi, Y., Lee, Y.-A., Kato, A., Jas, E., Goto, Y., 2017. The Roles of Dopamine D2 Receptor in the Social Hierarchy of Rodents and Primates. *Scientific Reports* 7. <https://doi.org/10.1038/srep43348>
- Yan, H., Simola, D.F., Bonasio, R., Liebig, J., Berger, S.L., Reinberg, D., 2014. Eusocial insects as emerging models for behavioural epigenetics. *Nature Reviews Genetics* 15, 677–688. <https://doi.org/10.1038/nrg3787>
- Yang, T., Yang, C.F., Chizari, M.D., Maheswaranathan, N., Burke, K.J., Borius, M., Inoue, S., Chiang, M.C., Bender, K.J., Ganguli, S., Shah, N.M., 2017. Social Control of Hypothalamus-Mediated Male Aggression. *Neuron* 95, 955–970.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.046>
- Yang-Yen, H.-F., Chambard, J.-C., Sun, Y.-L., Smeal, T., Schmidt, T.J., Drouin, J., Karin, M., 1990. Transcriptional interference between c-Jun and the glucocorticoid receptor: Mutual inhibition of DNA binding due to direct protein-protein interaction. *Cell* 62, 1205–1215. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90396-V](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90396-V)
- Yanovich, C., Kirby, M.L., Michaelevski, I., Yacid, G., Pinhasov, A., 2018. Social rank-associated stress vulnerability predisposes individuals to cocaine attraction. *Sci Rep* 8, 1759. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19816-x>
- Yao, S., Bergan, J., Lanjuin, A., Dulac, C., 2017. Oxytocin signaling in the medial amygdala is required for sex discrimination of social cues. *eLife* 6, e31373. <https://doi.org/10.7554/eLife.31373>
- Yee, J.R., Cavigelli, S.A., Delgado, B., McClintock, M.K., 2008. Reciprocal affiliation among adolescent rats during a mild group stressor predicts mammary tumors and lifespan. *Psychosom Med* 70, 1050–1059. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31818425fb>

- Yuan, T., Mameli, M., O'Connor, E.C., O'Connor, E.C., Dey, P.N., Verpelli, C., Sala, C., Perez-Otano, I., Lüscher, C., Bellone, C., 2013. Expression of cocaine-evoked synaptic plasticity by GluN3A-containing NMDA receptors. *Neuron* 80, 1025–1038. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.050>
- Zahm, D.S., Heimer, L., 1990. Two transpallidal pathways originating in the rat nucleus accumbens. *Journal of Comparative Neurology* 302, 437–446. <https://doi.org/10.1002/cne.903020302>
- Zahrt, J., Taylor, J.R., Mathew, R.G., Arnsten, A.F.T., 1997. Supranormal Stimulation of D₁ Dopamine Receptors in the Rodent Prefrontal Cortex Impairs Spatial Working Memory Performance. *The Journal of Neuroscience* 17, 8528–8535. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-21-08528.1997>
- Zeh, D.W., Smith, R.L., 1985. Paternal Investment by Terrestrial Arthropods. *American Zoologist* 25, 785–805. <https://doi.org/10.1093/icb/25.3.785>
- Zhou, T., Sandi, C., Hu, H., 2018. Advances in understanding neural mechanisms of social dominance. *Current Opinion in Neurobiology* 49, 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.01.006>
- Zhou, T., Zhu, H., Fan, Z., Wang, F., Chen, Y., Liang, H., Yang, Z., Zhang, L., Lin, L., Zhan, Y., Wang, Z., Hu, H., 2017. History of winning remodels thalamo-PFC circuit to reinforce social dominance. *Science* 357, 162–168. <https://doi.org/10.1126/science.aak9726>
- Zink, C.F., Tong, Y., Chen, Q., Bassett, D.S., Stein, J.L., Meyer-Lindenberg, A., 2008. Know Your Place: Neural Processing of Social Hierarchy in Humans. *Neuron* 58, 273–283. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.025>
- Zumpe, D., Michael, R.P., 1986. Dominance index: A simple measure of relative dominance status in primates. *American Journal of Primatology* 10, 291–300. <https://doi.org/10.1002/ajp.1350100402>
- Zunszain, P.A., Anacker, C., Cattaneo, A., Carvalho, L.A., Pariante, C.M., 2011. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35, 722–729. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.04.011>
- Zweifel, L.S., Parker, J.G., Lobb, C.J., Rainwater, A., Wall, V.Z., Fadok, J.P., Darvas, M., Kim, M.J., Mizumori, S.J.Y., Paladini, C.A., Phillips, P.E.M., Palmiter, R.D., 2009. Disruption of NMDAR-dependent burst firing by dopamine neurons provides selective assessment of phasic dopamine-dependent behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 7281–7288. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813415106>