



**HAL**  
open science

# Rôles différentiels du cortex cingulaire antérieur sous-génual et de l'insula antérieure dans la régulation des conséquences socio-affectives de l'exclusion sociale chez le rat

Anna Fall

► **To cite this version:**

Anna Fall. Rôles différentiels du cortex cingulaire antérieur sous-génual et de l'insula antérieure dans la régulation des conséquences socio-affectives de l'exclusion sociale chez le rat. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2019. Français. NNT : 2019SORUS097 . tel-03141338

**HAL Id: tel-03141338**

**<https://theses.hal.science/tel-03141338>**

Submitted on 15 Feb 2021

**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.

## Sorbonne Université

École doctorale Cerveau, Cognition, Comportement (ED3C)

*Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) – CNRS UMR 7225 – INSERM U1127*

*Équipe « Neurosciences sociales et affectives »*

Thèse de doctorat en Neurosciences

# **Rôles différentiels du cortex cingulaire antérieur sous-génual et de l'insula antérieure dans la régulation des conséquences socio-affectives de l'exclusion sociale chez le rat**

Par **Anna FALL**

Dirigée par : **Pr. Philippe FOSSATI**

Présentée et soutenue publiquement le 21 mars 2019

Devant un jury composé de :

**Dr. Philippe FAURE** (DR, Sorbonne Université)

**Pr. Bruno AOUIZERATE** (PU-PH, Université de Bordeaux)

**Pr. Denis DAVID** (PU, Université Paris-Sud)

**Dr. Anna BEYELER** (MCU, Université de Bordeaux)

**Dr. Jean-Yves ROTGE** (MCU-PH, Sorbonne Université)

**Pr. Philippe FOSSATI** (PU-PH, Sorbonne Université)

**Président du jury**

**Rapporteur**

**Rapporteur**

**Examinatrice**

**Examineur**

**Directeur de thèse**



Except where otherwise noted, this work is licensed under <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>



# REMERCIEMENTS

Je tenais tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, le Pr. Fossati, d'avoir accepté de me prendre en stage de M2 et de m'avoir fait confiance durant cette thèse. Votre disponibilité, très bonne humeur, conseils et critiques constructives m'ont permis d'avancer et de reprendre confiance en moi dans les moments de doute (qui furent assez nombreux). Ce fut un plaisir de passer ces années à vos côtés, j'en ressors très grandie.

A mon co-encadrant, le Dr. Jean-Yves Rotgé ou plus simplement « Jean-Yves », cette thèse n'aurait probablement pas atteint ce niveau sans ton aide précieuse. Je te remercie d'avoir été là lors des innombrables heures passées à analyser ces données, à rédiger les articles, ou encore ces jours fériés entiers passés à l'animalerie lors de nos manip comportementales. Ton soutien fut sans faille, encore merci.

Je tenais également à remercier Dr. Anna Beyeler, Dr. Philippe Faure, Pr. Bruno Aouizerate et Pr. Denis David d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je pense également au Dr. Julie Grèzes, qui a été membre de mon comité de suivi de thèse aux côtés du Pr. Denis David. Les conseils donnés lors de ces comités ont été très profitables et m'ont apporté un regard nouveau et extérieur sur mon travail.

A toute l'équipe SAN/CIA, doctorants, post-docs et stagiaires de l'ICM, la vie de labo a été très plaisante à vos côtés. Je tenais en particulier à remercier Mariana et Justine pour votre soutien au cours de ces derniers mois critiques, et pour avoir accepté de relire ma thèse. A Ness enfin, pour nos innombrables soirées « décompression post-échec au labo ».

Aux Dr. Rolando Meloni et Dr. Philippe Ravassard, merci de m'avoir aidé en M2 et début de thèse, et d'avoir accepté que je colonise un peu vos pailles et autres équipements pour mes expériences.

Mes remerciements vont aussi à Sylvain Roux, pour ces heures passées à installer notre dispositif, à coder les premières versions des programmes, et sans qui j'aurais eu beaucoup de difficultés à démarrer ce projet.

Aux plateformes PHENOPARC et HISTOMICS de l'ICM, un grand merci pour vos conseils, formations et votre écoute.

A mes rats, les vraies stars de ce projet.

A ma team du Master (Yasmine, Aurélie, Josquin, Anne-Claire, Juliette, Pierre), nos soirées passées à se plaindre de nos labos et métiers respectifs m'ont fait énormément de bien, je n'aurais probablement jamais tenu sans vous !

A ma team de toujours, les « United Colors of Benetton » (Jeanne, David, Sabrina, Mehdi, Chris, Amel), pas besoin d'en dire plus, à part que vous êtes comme une deuxième famille.

Enfin bien évidemment, un énorme merci à mes parents pour leur soutien sans faille durant ces trois années, à mes frères de m'avoir (plus ou moins) supportée durant la phase de rédaction mais aussi permis de décompresser et relativiser. A ma famille.

# PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES ET COMMUNICATIONS

## **Publications :**

**Fall A**, Halewa J, Levilion E, Belin D, Roux S, Meloni R, Ravassard P, Fossati P, Rotge JY (2019). Infralimbic cortex and anterior insula are critical for detecting and regulating social exclusion and its socio-affective outcomes. *Neuropsychopharmacology* (soumis)

Fossati P, Hinfrey S, **Fall A**, Lemogne C, Rotge JY. (*in press*). Emotional and cognitive consequences of social rejection: an entry door to major depression. In B. Baune & C. Harmer (Eds.): *Cognitive Dimensions of Major Depressive Disorder: Cognitive, Emotional and Social Cognitive Processes*. Oxford University Press, UK.

## **Communications affichées:**

- **Fall A**, Fossati P, Rotge JY. A new rodent model of social exclusion in depression: role of BA25 and the anterior insula. Presented at: *Journée scientifique des doctorants de 3<sup>e</sup> année de l'ED3C*; April 2018; Roscoff, France

- **Fall A**, Fossati P, Rotge JY. A new rodent model of social exclusion in depression: role BA25 and the anterior insula. Presented at: *1st ICM-IoN workshop for doc and post-doc with UCL*; October 2017; Londres, Royaume-Uni

- **Fall A**, Fossati P, Rotge JY. A new rodent model of social exclusion in depression: role of BA25 and the anterior insula. Presented at: *Society of Biological Psychiatry's 72nd annual meeting*; May 2017; San Diego CA, USA. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.02.143>

- **Fall A**, Fossati P, Rotge JY. A new rodent model of social exclusion in depression: role of the subgenual anterior cingulate cortex and anterior insula. Presented at: *Journée scientifique des doctorants de 2<sup>e</sup> année de l'ED3C*; April 2017; Paris, France

- **Fall A**. Fossati P, Rotge JY. New rodent model of social exclusion in depression: role of the subgenual anterior cingulate cortex and anterior insula. Presented at: *ECNP workshop for Junior Scientists in Europe*; March 2017; Nice, France. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(17\)30128-1](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(17)30128-1)

- **Fall A**, Fossati P, Rotge JY. Role of the subgenual anterior cingulate and anterior insula cortices in social exclusion in relation to depression. Presented at: *3rd conference of the European Society for Cognitive and Affective Neuroscience*; June 2016; Porto, Portugal

- **Fall A**, Meloni R, Ravassard P, Fossati P, Rotge JY. Role of the subgenual anterior cingulate and anterior insula cortices in social exclusion in relation to depression. Presented at: *Journée scientifique des doctorants de 1ère année de l'ED3C*; April 2016; Paris, France

# TABLE DES MATIÈRES

<b>PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES ET COMMUNICATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>7</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>9</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>15</b>
<b>CHAPITRE 1 – INTRODUCTION .....</b>	<b>17</b>
I. <b>STRESS SOCIAL : EXEMPLE DE L'EXCLUSION SOCIALE.....</b>	<b>19</b>
1. <i>Définition et origine .....</i>	<i>19</i>
1.1    Définitions.....	19
1.2    Exclusion sociale dans la vie de tous les jours.....	20
2. <i>Études comportementales chez l'humain .....</i>	<i>21</i>
3. <i>Mécanismes de détection et régulation.....</i>	<i>26</i>
3.1    Détection .....	26
3.2    Régulation.....	27
4. <i>Modèles rongeurs d'interactions sociales.....</i>	<i>30</i>
4.1    Interactions sociales.....	31
4.2    Stress social.....	34
5. <i>Corrélat neuronal de l'exclusion sociale .....</i>	<i>37</i>
5.1    Études de neuroimagerie chez l'humain.....	37
5.2    Neuroanatomie de l'insula et du CCA .....	45
5.3    Corrélat neuronal chez le rongeur.....	48
6. <i>Résumé.....</i>	<i>49</i>
II. <b>CONSEQUENCES D'UN STRESS SOCIAL CHRONIQUE : EXEMPLE DE LA DÉPRESSION UNIPOLAIRE.....</b>	<b>51</b>
1. <i>Sémiologie de la dépression unipolaire – facteurs de risque .....</i>	<i>51</i>
2. <i>Dépression et déficits sociaux .....</i>	<i>53</i>
2.1    Communication sociale.....	53
2.2    Perception émotionnelle et compréhension d'autrui.....	54
2.3    Affiliation et attachement.....	55
3. <i>Modèles animaux de dépression.....</i>	<i>56</i>
3.1    Développement de modèles de maladies neuropsychiatriques .....	56
3.2    Modèles de dépression – manipulation environnementale .....	57
3.3    Modèles prédictifs, mesure des modifications comportementales affectives .....	61
4. <i>Corrélat neuronal de la dépression unipolaire.....</i>	<i>65</i>
4.1    Données chez l'humain.....	65

4.2	Études animales .....	69
5.	Résumé.....	71
III.	PSYCHOPHARMACOLOGIE DE L'EXCLUSION SOCIALE.....	73
1.	<i>Oxytocine et processus affiliatifs</i> .....	73
1.1	Oxytocine chez l'humain .....	75
1.2	Oxytocine chez le rongeur .....	77
2.	<i>Stress social et dépression</i> .....	78
2.1	Chez l'humain .....	79
2.2	Chez le rongeur .....	81
3.	Résumé.....	82
IV.	OBJECTIFS DE LA THESE .....	83
<b>CHAPITRE 2 – TRAVAUX EXPERIMENTAUX .....</b>		<b>87</b>
I.	DEVELOPPEMENT D'UNE TACHE D'EXCLUSION SOCIALE CHEZ LE RAT .....	89
1.	<i>Objectifs</i> .....	89
2.	<i>Méthodologie</i> .....	89
2.1	Sujets .....	89
2.2	Conditionnement opérant – tâche de rCBT .....	90
2.3	Analyse statistique .....	103
3.	<i>Résultats</i> .....	103
	Les rats adoptent un comportement pro-social dans le rCBT .....	103
4.	<i>Conclusion</i> .....	104
II.	ARTICLE 1 .....	105
III.	ARTICLE 2 .....	125
<b>CHAPITRE 3 – DISCUSSION GENERALE .....</b>		<b>171</b>
I.	RESULTATS EXPERIMENTAUX .....	173
1.	<i>rCBT</i> .....	173
2.	<i>Oxytocine</i> .....	175
3.	<i>A25</i> .....	175
4.	<i>Insula</i> .....	176
II.	MODELE THEORIQUE .....	177
III.	PERSPECTIVES .....	178
IV.	CONCLUSION .....	179
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>181</b>
<b>ANNEXES .....</b>		<b>209</b>
<b>ABSTRACT .....</b>		<b>247</b>
<b>RESUME .....</b>		<b>248</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1. TACHE DU CYBERBALL (WILLIAMS ET AL. 2000).....	23
FIGURE 2. BESOINS FONDAMENTAUX NEGATIVEMENT IMPACTES PAR L'EXCLUSION SOCIALE.....	24
FIGURE 3. DIFFERENTS TYPES DE <i>SNIFFING</i> .....	32
FIGURE 4. TEST DE PREFERENCE SOCIALE.....	34
FIGURE 5. PARADIGME DE "STRESS DE CONTENTION".....	36
FIGURE 6. PATTERN D'ACTIVATION AU COURS DE L'EXCLUSION SOCIALE DU CBT.....	40
FIGURE 7. LOCALISATION DE L'INSULA CHEZ L'HUMAIN ET LE RONGEUR.....	46
FIGURE 8. HOMOLOGIES STRUCTURALES DU CCA.....	47
FIGURE 9. PROPORTION CUMULATIVE DES PERSONNES DIAGNOSTIQUEES COMME DEPRESSIVES AU COURS DU TEMPS.....	53
FIGURE 10. TESTS PREDICTIFS DE L'ACTIVITE ANTIDEPRESSIVE.....	62
FIGURE 11. COMPORTEMENT D'AUTOGROOMING CHEZ LE RONGEUR.....	63
FIGURE 12. COMPORTEMENT D'AUTOGROOMING ATTENDU DANS DIFFERENTS MODELES ANIMAUX DE MALADIES NEUROPSYCHIATRIQUES.....	64
FIGURE 13. PATTERN D'ACTIVATION DU CCASG (BA25) EN REPOSE A DIVERS TRAITEMENTS ANTIDEPRESSEURS.....	66
FIGURE 14. CORRELATION EN LA CONNECTIVITE CCASG-DMN ET LA DUREE DE L'EPISODE DEPRESSIF.....	68
FIGURE 15. EXPRESSION DES OTR CHEZ LES RONGEURS ET LES PRIMATES.....	74
FIGURE 16. POTENTIEL MODELE D'ACTION DE L'OT.....	76
FIGURE 17. NEUROBIOLOGIE DE L'ATTACHEMENT CHEZ LE CAMPAGNOL.....	78
FIGURE 18. CONCENTRATIONS PLASMATIQUES EN OT ET CORTISOL APRES EXCLUSION SOCIALE.....	79
FIGURE 19. HYPOTHESE DE MECANISME D'ACTION DE L'OT.....	80
FIGURE 20. ARTICLE 2 – EXPERIENCE 1: HYPOTHESES DE TRAVAIL.....	84
FIGURE 21. ARTICLE 2 – EXPERIENCE 2 : HYPOTHESES DE TRAVAIL.....	85
FIGURE 22. PHOTOGRAPHIE D'UN RAT LISTER HOODED.....	89
FIGURE 23. DISPOSITIF DE RCBT.....	91
FIGURE 24. CONFIGURATIONS DU RCBT.....	92
FIGURE 25. TIMELINE D'APPRENTISSAGE VERSION 1 ET 2.....	98
FIGURE 26. CONFIGURATION EN DUO DU RCBT. E.....	102
FIGURE 27. REPARTITION DE L'ENVOI DE RECOMPENSES PAR LE RAT LIBRE.....	104
FIGURE 28. TIMELINE D'APPRENTISSAGE DE LA TACHE DU RCBT.....	165
FIGURE 29. DUREE DE <i>SNIFFING</i> .....	166
FIGURE 30. TEST DE NAGE FORCEE.....	167
FIGURE 31. LOCOMOTION AU COURS DU TEST D'OPEN FIELD.....	168
FIGURE 32. LATENCE DE LA PREMIERE IMMOBILITE AU COURS DU TEST DE NAGE FORCEE.....	168
FIGURE 33. RESULTATS EXPERIMENTAUX.....	177
FIGURE 34. MODELE THEORIQUE DE LA REGULATION SOCIO-EMOTIONNELLE APRES EXCLUSION SOCIALE.....	178



# TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1. EXCLUSION SOCIALE - DEFINITIONS.....	20
TABLEAU 2. EXEMPLES DE PARADIGMES D'EXCLUSION SOCIALE CHEZ L'HUMAIN.....	25
TABLEAU 3. CORRELATS NEURONAUX DE L'EXCLUSION SOCIALE.....	44
TABLEAU 4. STRESS SOCIAL - RESUME.....	49
TABLEAU 5. CRITERES DE VALIDATION DE MODELES ANIMAUX DE MALADIES NEUROPSYCHIATRIQUES.....	57
TABLEAU 6. MODELES ANIMAUX DE DEPRESSION.....	60
TABLEAU 7. DEPRESSION - RESUME.....	71
TABLEAU 8. OT ET INTERACTIONS SOCIALES - RESUME.....	82
TABLEAU 9. VERSION 1 DES PROGRAMMES DU RCBT.....	95
TABLEAU 10. VERSION 2 DES PROGRAMMES DU RCBT.....	97
TABLEAU 11. VERSION FINALE DU RCBT.....	101
TABLEAU 14. ANALYSE STATISTIQUE PRE-CHIRURGIE.....	169
TABLEAU 15. ANALYSE STATISTIQUE POST-CHIRURGIE.....	170



# LISTE DES ABREVIATIONS

<b>A25</b>	Aire 25
<b>AI</b>	Insula antérieure
<b>ANOVA</b>	Analyse de variance
<b>BA25</b>	Aire de Brodmann 25
<b>BA32</b>	Aire de Brodmann 32
<b>BDI-II</b>	Beck Depression Inventory-II
<b>CBT</b>	Tâche du Cyberball ( <i>Cyberball task</i> )
<b>CCA</b>	Cortex cingulaire antérieur
<b>CCAsg</b>	Cortex cingulaire antérieur sous-génual
<b>CCP</b>	Cortex cingulaire postérieur
<b>CEN</b>	Réseau central exécutif ( <i>central executive network</i> )
<b>CMS</b>	Stress chronique modéré ( <i>chronic mild stress</i> )
<b>CORT</b>	Corticostéroïdes
<b>CPF</b>	Cortex préfrontal
<b>DMN</b>	Réseau de mode par défaut ( <i>default mode network</i> )
<b>DSM-5</b>	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux version 5
<b>EEG</b>	Électroencéphalographie
<b>FFA</b>	Aire fusiforme des visages
<b>FST</b>	Test de nage forcée ( <i>forced swimming test</i> )
<b>HPA</b>	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
<b>ICV</b>	Intra-cérébro-ventriculaire
<b>iEEG</b>	Électroencéphalographie intracrâniale
<b>IRMf</b>	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
<b>ISRSs</b>	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
<b>ITI</b>	Période inter-essai ( <i>inter-trial interval</i> )
<b>KO</b>	Knock-out
<b>OFT</b>	Test d'open field ( <i>open-field test</i> )
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>OT</b>	Ocytocine
<b>OTR</b>	Récepteurs à l'ocytocine

<b>rCBT</b>	Tâche du rat-Cyberball (rat-Cyberball task)
<b>SCP</b>	Stimulation cérébrale profonde
<b>SE+OXT</b>	Exclusion sociale + ocytocine
<b>SE+SAL</b>	Exclusion sociale + solution saline
<b>SENSO</b>	Sensibilité au signal social ( <i>sensitivity to social signal</i> )
<b>SI+SAL</b>	Inclusion sociale + solution saline
<b>SN</b>	Réseau de saillance ( <i>saliency network</i> )
<b>SPT</b>	Test de préférence sociale ( <i>social preference test</i> )
<b>TSE</b>	Menace d'exclusion sociale ( <i>threat to social exclusion</i> )
<b>VENs</b>	Neurones de von Economo

# INTRODUCTION GENERALE

Les humains sont des êtres sociaux qui tendent à vouloir créer et maintenir des connexions fortes et durables dans le temps avec d'autres individus. Déterminer et comprendre quels processus sont impliqués dans l'exclusion sociale est de fait essentiel car nous sommes exposés à ce phénomène de manière quotidienne, selon une intensité plus ou moins importante. En effet une rupture d'interaction sociale trop brutale et prolongée peut mener à l'apparition d'un niveau élevé d'anxiété, un retrait social voire le développement de troubles affectifs tels qu'un épisode dépressif majeur.

Cette thèse a pour objectif de définir le rôle du cortex cingulaire antérieur sous-génual (CCAsg) et de l'insula antérieure (AI) dans les processus de régulation de l'exclusion sociale. Nous avons fait l'hypothèse qu'en présence d'une situation d'exclusion sociale, ces signaux seraient traités dans un premier temps par le cortex cingulaire antérieur sous-génual, puis régulé par l'AI, permettant une réponse comportementale adéquate et adaptée.

Pour répondre à cette question, nous avons développé une version murine de la tâche de « Cyberball » (K. D. Williams, Cheung, & Choi, 2000), largement utilisé dans le cadre de l'étude des corrélats comportementaux et neuronaux de l'exclusion sociale chez l'humain. Cette tâche dite de « rat-Cyberball » (rCBT) est basée sur du conditionnement opérant.

Au cours d'une première expérience nous avons voulu étudier comment l'exposition à une situation d'exclusion sociale au cours du rCBT pouvait affecter les interactions sociales des rats via l'utilisation d'un test de préférence sociale (Moy et al., 2004) ainsi que l'activation neuronale via marquage c-Fos dans le cortex infralimbique (A25, homologue murin du cortex cingulaire antérieur sous-génual) et l'insula agranulaire (AI, homologue du cortex insulaire antérieur). De plus, nous avons examiné comment l'administration d'ocytocine, un neuropeptide impliqué dans les processus affiliatifs et comportements pro-sociaux, pouvait moduler ces conséquences comportementales et neuronales induites par l'exclusion.

Dans une seconde expérience, nous avons étudié les conséquences de lésions excitotoxiques bilatérales dans A25 and l'AI sur la réponse affective des rats. Pour ce faire nous avons testé après exposition à une inclusion et exclusion sociale en intra-sujet (avant et après lésion) ainsi qu'en inter-sujet (rats lésés dans A25, AI ou avec lésion sham) les animaux dans un test d'open field afin d'évaluer le niveau d'anxiété ainsi que la locomotion ; un test de nage

forcée afin d'évaluer les comportements de type dépressifs ; une analyse du *grooming* induit afin d'étudier les comportements d'auto-nettoyage.

Afin de mettre en contexte ce travail expérimental, nous allons dans un premier temps exposer les points principaux de la littérature sur lesquels s'est basé ce travail de thèse au cours de plusieurs chapitres. Nous introduirons dans un deuxième temps les concepts d'interactions sociales et d'exclusion sociale. Nous présenterons ensuite ces concepts dans le contexte des neurosciences avec études comportementales et en neuroimagerie chez l'humain et chez les modèles rongeurs. Nous nous intéresserons ensuite à un pan pathologique pouvant se développer après exposition chronique à l'exclusion sociale, en utilisant notamment l'exemple de troubles incluant des dysfonctionnements affectifs tel que la dépression unipolaire. Enfin nous conclurons avec l'exploration de l'aspect psychopharmacologique via l'étude d'un neuropeptide très étudié dans le domaine des comportements affiliatifs, l'ocytocine.

# CHAPITRE 1 – INTRODUCTION



# I. STRESS SOCIAL : EXEMPLE DE L'EXCLUSION SOCIALE

## 1. Définition et origine

### 1.1 Définitions

Comme la majorité des mammifères, les humains sont une espèce très sociale. Notre société actuelle organisée en larges échelles et hyper connectée a nécessité l'acquisition et le développement de stratégies de maintien de liens sociaux (Adolphs, 2003). Nous aurions en effet un besoin fondamental d'appartenance à un groupe. Cette théorie du besoin d'appartenance a été proposée par Baumeister & Leary et suppose que les humains ont un besoin fort de créer et maintenir des relations positives, stables et durables (Baumeister & Leary, 1995). Ce besoin psychologique aurait une origine évolutive, car les liens sociaux auraient été un moyen essentiel pour nos ancêtres de se reproduire et de survivre (Panksepp, 2004). En effet faire partie d'un groupe facilitait l'accès aux ressources alimentaires (la chasse/cueillette étant plus efficace qu'individuellement), augmentait ses chances de survie via la protection apportée face aux prédateurs, et favorisait la reproduction et donc la pérennité de l'espèce humaine via la possibilité de trouver un/une partenaire au sein du groupe social (Dunbar & Shultz, 2007; Wessellmann, Nairne, & Williams, 2012). Cette pérennité des humains a aussi été assurée par une probabilité de survie de la descendance accrue grâce aux soins leur pouvant être prodigués par d'autres membres du groupe. Dans l'échelle des besoins fondamentaux de l'être humain, le besoin d'appartenance se situerait après la satisfaction des besoins physiologiques primaires tels que l'alimentation, le sommeil ou le sentiment de sécurité qui permettent le maintien de l'homéostasie interne (Maslow, 1943). Il est cependant intéressant de noter que la réalisation et le maintien de ces besoins primaires sur le long terme serait dépendant de nos connections sociales, et serait donc centrée sur le maintien du sentiment d'appartenance (Rutledge, 2011). En complément de ce besoin, l'humain aurait aussi un besoin fondamental de maintenir un haut niveau d'estime de soi, d'avoir un sentiment de contrôle et de donner un sens à son existence (Williams, 2006).

Nous aurions donc une motivation à être inclus et acceptés au sein d'un groupe social. Le manquement à la satisfaction de ce besoin ou encore l'exposition à une situation d'exclusion sociale ou ostracisme peut menacer ce besoin fondamental. Le concept d'ostracisme remonte à

la Grèce Antique, du grec « *ostrakismos* ». Il s'agissait d'une procédure utilisée à Athènes où, après vote démocratique, un citoyen était banni de la cité pour une durée déterminée. De nos jours, il désigne plus généralement le fait d'ignorer et d'exclure un ou plusieurs individu(s) d'une activité ou relation sociale (Williams & Zadro, 2005). D'autres termes sont utilisés dans la littérature pour nommer cette rupture de lien social, tels que le rejet social et l'exclusion sociale (**Tableau 1**).

**Tableau 1. Exclusion sociale - définitions (Williams, 2007).**

Terme	Définition
Ostracisme	Ignorer et exclure des individus ou groupes d'individus, explicitement ou non
Rejet social	Déclaration explicite qu'un individu ou groupe n'est pas désiré
Exclusion sociale	Être marginalisé, mis à l'écart

Compte tenu de ces définitions, le concept d'ostracisme, plus généraliste, engloberait donc ceux de rejet et d'exclusion sociale. Nous utiliserons cependant tout au long de ce manuscrit les termes d'exclusion sociale et de rejet social pour désigner cette rupture de relations interpersonnelles, implicite ou non.

## 1.2 Exclusion sociale dans la vie de tous les jours

L'exclusion sociale est un phénomène auquel nous sommes quotidiennement exposés, à des intensités et durées plus ou moins importantes, aussi bien en tant que cible que source. Elle peut prendre une forme explicite, par exemple lorsque nous ne sommes pas invités à des événements sociaux, ou implicite lorsqu'une personne ne nous rend pas un salut ou oublie de répondre à notre email. Nous y sommes exposés dès le plus jeune âge notamment dans le cadre scolaire (Crick, Casas, & Ku, 1999). A l'âge adulte, elle a généralement lieu dans le cadre du travail ou de nos relations interpersonnelles (Björkqvist, 2001).

La formation et le maintien de liens sociaux de nos jours passent aussi par des plateformes virtuelles telles qu'Internet, des forums de discussion, les réseaux sociaux ou les applications de messagerie instantanée (McKenna, Green, & Gleason, 2002). Cette voie d'interaction présente des avantages pour l'utilisateur car, contrairement aux interactions face-à-face, l'utilisateur a le temps et la possibilité de sélectionner des traits et caractéristiques le mettant en valeur (Pantic, 2014). Elle permet aussi de réduire l'isolement social et d'enrichir son cercle social (Cho, 2015). Comme dans les interactions face-à-face, l'utilisation des réseaux sociaux peut cependant avoir un impact négatif sur notre comportement. Il a été montré par exemple que la présence de la fonction « vu » sur certains services de messagerie en ligne était associée à une peur de l'ostracisme (émotions négatives, sentiment d'obligation de réponse immédiate) chez les utilisateurs (Mai, Freudenthaler, Schneider, & Vorderer, 2015). Son utilisation peut aussi menacer nos besoins fondamentaux (Reich, Schneider, & Heling, 2018; Vorderer & Schneider, 2016). Les réseaux sociaux facilitent donc la création mais aussi la rupture de liens sociaux, avec des conséquences similaires aux interactions face-à-face.

## 2. Études comportementales chez l'humain

L'étude des mécanismes et processus impliqués dans l'exclusion sociale a nécessité le développement de paradigmes ou tâches comportementales induisant une situation la plus écologique possible et prenant en compte la variété de situations pouvant être considérées comme relevant de l'exclusion sociale.

En 2000, Gardner et al. ont développé la tâche de « *chat-room* » afin d'étudier l'exclusion sociale dans le contexte d'interactions sous forme de dialogues (Gardner, Pickett, & Brewer, 2000). Les participants sont connectés sur un *chat* en ligne avec quatre autres personnes, tout en ignorant que ces derniers sont fictifs et leur réponses pré-programmées. Trois conditions sont utilisées. Dans la première dite « d'acceptation sociale », le participant reçoit un retour positif de la part des autres tels que de l'approbation, affirmation ou accord en réponse à ses centres d'intérêts. Dans le second groupe de « rejet interpersonnel », les quatre autres participants fictifs forment des duos qui excluent le participant des conversations. Enfin, la troisième condition de « rejet collectif » exclu le participant de la conversation de groupe dans laquelle les autres sujets se trouvent un centre d'intérêt en commun. L'utilisation de ce

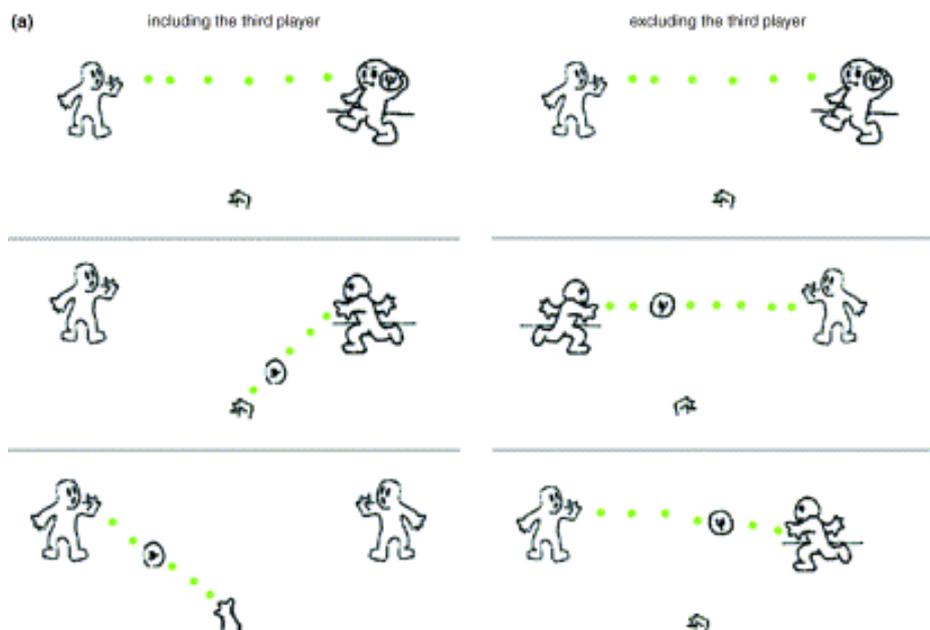
paradigme a mis en évidence un niveau d'affect négatif plus élevé chez les sujets exclus incluant la colère, un sentiment de préjudice moral accru et une atteinte des besoins fondamentaux (Donate et al., 2017; Kawamoto et al., 2012), mais aussi une meilleure intégration des indices sociaux décrits par les auteurs comme « *drive-relevant information* ». Il semblerait que cette surveillance accrue de l'environnement dans le contexte de l'exclusion sociale soit associée à un système de monitoring social permettant aux individus de satisfaire leur besoin d'appartenance en facilitant la détection de signaux sociaux pertinents (Gardner et al., 2000; Gardner, Pickett, Jefferis, & Knowles, 2005; Pickett & Gardner, 2005).

Certains de ces paradigmes d'exclusion se sont basés sur la délivrance de commentaires négatifs au participant, comme « *Life Alone* » (vie en solitude) (Baumeister, Twenge, & Nuss, 2002; Twenge, Baumeister, Tice, & Stucke, 2001). Dans ce paradigme, les participants reçoivent des retours fictifs sur un test de personnalité qu'ils ont préalablement rempli et qui les assignent dans un des deux groupes test ou un des trois groupes contrôles. Dans la condition d'exclusion sociale de « *future alone* », les participants sont informés qu'ils pourraient finir seuls leur vie, en opposition avec la condition « *future belonging* » où on les informe qu'ils construiront un réseau solide de relations dans le futur. Dans les groupes contrôles, le premier inclut les sujets qui auront un futur non solitaire mais potentiellement marqué par des accidents, alors que le second et troisième ne donnent pas de retour sur les accidents ou futur social, respectivement. En utilisant ce paradigme, il a été montré que la manipulation d'exclusion sociale augmentait le niveau d'agressivité de ces participants comparés à ceux inclus dans la condition de « *future belonging* ». De plus, lorsqu'on intègre des tâches de donation, aide ou coopération, les sujets exclus deviennent moins pro-sociaux (Twenge, Baumeister, DeWall, Ciarocco, & Bartels, 2007). Ces comportements seraient aussi le résultat d'une menace du besoin de contrôle (Leary, Twenge, & Quinlivan, 2006).

Une autre manière d'induire une situation d'exclusion sociale toujours dans le cadre d'interactions sociale est l'utilisation de paradigmes de type « *Get-Acquainted* » ou « faisons connaissance » (Twenge et al., 2001; Wesselmann, Butler, Williams, & Pickett, 2010). Dans cette tâche, les participants sont amenés à s'engager dans une discussion de groupe avec d'autres personnes afin de faire connaissance et de déterminer des groupes de travaux fictifs sur base de choix individuels. Les participants de l'étude reçoivent de manière aléatoire un feedback fictif d'acceptation ou de rejet de la part du reste du groupe. Ce paradigme reproduit de manière assez écologique des situations d'exclusion quotidiennes mais est compliqué à mettre en place car il nécessite une participation active de la part des sujets. De plus, il est

difficile de contrôler la reproductibilité car cette tâche nécessite l'intervention d'un expérimentateur. Une version en ligne a cependant été mise en place afin de répondre à ces limitations (Wirth, Bernstein, & LeRoy, 2015). Au final, ce paradigme augmente les comportements agressifs dus à la menace du niveau d'acceptation sociale et du sentiment de contrôle de la situation (Wesselmann et al., 2010).

En complément de ces nombreux paradigmes élaborés, une des tâches la plus utilisée dans les études expérimentales sur l'exclusion sociale est celle du Cyberball ou CBT (**Fig.1** ; (Williams et al., 2000; Williams & Jarvis, 2006) due à sa simplicité de mise en place, robustesse, et reproductibilité. Il s'agit d'un paradigme de lancer de balle dans lequel un participant joue en ligne avec d'autres sujets localisés dans différentes pièces. Chaque joueur est représenté par un avatar, mais le participant ignore que ses "adversaires" sont en réalité fictifs et les contingences manipulées permettant de le mettre dans une situation d'inclusion ou d'exclusion sociale. Dans la phase d'inclusion sociale, chaque joueur reçoit la balle de manière équitable soit 33% des lancers, alors que dans la condition d'exclusion sociale le participant ne reçoit plus la balle après quelques lancers et est donc exclu de la partie.



**Figure 1. Tâche du Cyberball (Williams et al. 2000).** Un participant (main en bas) joue en ligne à un jeu de lancer de balle tout en ignorant que ses partenaires de jeux sont fictifs. Deux conditions expérimentales sont introduites : **A**) une première condition d'inclusion sociale, suivie **B**) d'une condition d'exclusion sociale (d'après Eisenberger & Liebermann, 2006).

Le CBT est souvent utilisé en association avec une échelle permettant d'évaluer le niveau de quatre besoins fondamentaux, l'appartenance, l'estime de soi, le sentiment de contrôle et le sentiment d'avoir une existence signifiante, la « *Need Threat Scale* » ou « échelle de menace des besoins » (Beest & Williams, 2006). La condition d'exclusion sociale, aussi simple soit-elle, réduit significativement le niveau de ces besoins fondamentaux et induit un sentiment de détresse accru comparé à la condition d'inclusion sociale (**Fig. 2**) (Beest & Williams, 2006; Masten et al., 2009; Zadro, Williams, & Richardson, 2004). Cette menace des besoins fondamentaux est aussi présente dans une condition dite « d'exclusion sociale implicite » au cours de laquelle on prétexte au participant un souci technique au niveau de la connexion l'empêchant de prendre part à la partie pendant quelques secondes (Eisenberger, Lieberman, & Williams, 2003; Williams, Case, & Govan, 2003).



**Figure 2. Besoins fondamentaux négativement impactés par l'exclusion sociale.** L'exposition à une situation d'exclusion sociale menace quatre besoins fondamentaux qui sont le niveau d'estime de soi, le besoin d'appartenance, le sens donné à son existence ainsi que le sentiment de contrôle.

Un résumé des principaux paradigmes d'exclusion sociale utilisés en laboratoire est disponible ci-dessous (**Tableau 2**).

**Tableau 2. Exemples de paradigmes d'exclusion sociale chez l'humain.**

<b>Tâche comportementale</b>	<b>Auteurs</b>	<b>Catégorie</b>	<b>Conditions expérimentales</b>	<b>Conséquences comportementales</b>
Life Alone	Twenge et al. 2001	Manipulation écrite	Le participant reçoit trois types de commentaires sur un essai le classant dans 3 catégories <ul style="list-style-type: none"> <li>- Future Alone</li> <li>- Future Belonging</li> <li>- Misfortune (contrôle)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation de l'agressivité</li> <li>- Comportements antisociaux</li> </ul>
Chat-room	Gardner et al. 2000	Interaction en ligne	Chat en ligne suivi d'un feedback <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acceptation sociale</li> <li>- Rejet interpersonnel</li> <li>- Rejet collectif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Affect négatif plus important</li> <li>- Atteinte des besoins fondamentaux</li> <li>- Meilleure intégration des indices sociaux</li> </ul>
Get Acquainted	Twenge et al. 2001 ; Wesselmann et al. 2010 ; Wirth et al. 2015	Interaction face-à-face ou en ligne	Interaction de groupe suivi d'un retour <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acceptation</li> <li>- Rejet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation de l'agressivité</li> </ul>
Cyberball	Williams et al. 2000	Interaction en ligne	Jeu de lancer de balle en ligne avec deux conditions <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inclusion</li> <li>- Exclusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte des besoins fondamentaux</li> <li>- Détresse émotionnelle</li> </ul>

## 3. Mécanismes de détection et régulation

### 3.1 Détection

Afin de pouvoir faire face à une situation d'exclusion sociale, les individus doivent être capables de détecter les indices sociaux dans leur environnement. Nous allons dans cette partie décrire différentes théories qui ont été proposées pour expliquer ces processus de détection des signaux sociaux.

#### 3.1.1 Théorie du sociomètre

Une théorie développée par Leary & Baumeister dite du « sociomètre » propose l'existence d'un système interne de surveillance ou monitoring de l'environnement, nécessaire à la formation et au maintien de liens sociaux (Leary & Baumeister, 2000). Ce système serait impliqué dans la détection des indices sociaux prédisant une menace réelle ou potentielle à notre intégration sociale. Grâce à la mise en place de cette surveillance, chaque individu serait capable de détecter les indices pertinents concernant son statut social vis-à-vis d'autres individus, menant à son inclusion ou exclusion de la relation sociale. La nature de ces indices sociaux prédisant la possibilité d'une exclusion varie selon le contexte. Ils peuvent être directs sous la forme d'une déclaration explicite ou plus subtils via par exemple une expression faciale, une absence de contact visuel ou l'utilisation d'un langage ou terminologie inconnus du sujet (Wesselmann, Wirth, & Bernstein, 2017). Cette perception de notre niveau d'acceptation ou de rejet se traduirait par des modifications à court terme de notre estime de soi, résultant à chaque instant  $t$  à un niveau plus ou moins élevé de notre estime de soi (Leary, Haupt, Strausser, & Chokel, 1998). De fait, l'estime de soi dépendrait non seulement de notre propre perception mais aussi de la valeur accordée à cette relation par les autres, reflétant la qualité de relations actuelles ou futures. Il a été proposé de définir cette composante du sociomètre comme niveau d'« estime sociale » (Eisenberger, Inagaki, Muscatell, Byrne Haltom, & Leary, 2011). Étant donné que la rupture de liens sociaux est une situation menaçante et donc plus urgente que la création de nouveaux liens, ce sociomètre devrait être particulièrement plus efficace dans la détection d'indices prédisant un potentiel rejet (Leary & Baumeister, 2000; Liu & Zhang, 2016). Ceci nécessite de plus une action automatisée et inconsciente. La baisse du niveau d'estime sociale constituerait donc un signal d'alarme reflétant une baisse du niveau d'acceptation sociale, permettant d'adopter des stratégies régulatrices.

### **3.1.2 Système de monitoring social**

Des auteurs ont proposé l'existence d'un système de régulation complémentaire au sociomètre, le système de monitoring social (Gardner et al., 2000; Pickett & Gardner, 2005; Pickett, Gardner, & Knowles, 2004). Il s'agit d'un système de régulation du niveau du besoin d'appartenance qui interviendrait cette fois-ci après détection par le sociomètre de bas niveau d'estime de soi et donc de menace d'exclusion. Son activation dépend donc de l'évaluation par le sociomètre du niveau d'inclusion sociale. Le système de monitoring social permet de mettre en place une détection des indices environnementaux permettant de maintenir notre niveau d'inclusion ou d'éviter le rejet social.

## **3.2 Régulation**

Les réactions au rejet social dépendent de la durée écoulée entre l'évènement ostracisant et la description du ressenti. Williams a décrit différentes réactions prenant en compte cette dimension temporelle (Williams, 2006).

### **3.2.1 Phase réflexive**

La première réaction est immédiate, dite phase « réflexive ». Généralement, c'est cette réaction qui est recueillie au cours d'études comportementales car elle apparaît pendant ou immédiatement après l'exposition à l'exclusion sociale. Elle s'exprime sous la forme du niveau de détresse rapporté par les individus mais peut aussi être mesurée de manière subjective via des mesures physiologiques telles que la conductance cutanée, la fréquence cardiaque, ou encore les concentrations plasmatiques en cortisol (Blackhart, Eckel, & Tice, 2007; Iffland, Sansen, Catani, & Neuner, 2014; McEwen, 2008). De nombreuses études ont fait état d'un niveau de détresse rapporté significativement plus important en situation d'exclusion sociale comparé à l'inclusion sociale (Eisenberger et al., 2003; Moor et al., 2012; Seidel et al., 2013; Williams et al., 2000). Il est aussi important de noter que ce sentiment immédiat à valence négative est indépendant de la situation dans laquelle cette exclusion intervient. Des expériences utilisant le CBT ont été réalisées en manipulant la prétendue appartenance des adversaires à des groupes similaires (même idéologie politique, même goût musicaux par exemple), groupes rivaux (opposition politique) ou groupes méprisés (adversaires appartenant au Ku Klux Klan) (Gonsalkorale & Williams, 2007). De manière surprenante, les sujets de l'expérience rapportaient des niveaux de détresse tout aussi élevés dans les trois situations

(Williams, 2006). L'exclusion sociale induit aussi des sentiments de colère, de tristesse, ainsi qu'une réduction du niveau des quatre besoins fondamentaux décrits précédemment (sentiment d'appartenance, estime de soi, contrôle de notre existence et sens donné à son existence).

### **3.2.2 Phase réflexive**

La seconde est dite « réflexive » et apparaîtrait après intervention de processus cognitifs de régulation au niveau des raisons ayant conduit à ce rejet social. Dans ce cas, les réponses de la cible de l'exclusion vont dépendre non seulement de la situation au cours de laquelle ce rejet a eu lieu, mais aussi de son expérience personnelle et de son état émotionnel actuel. En prenant en compte ces paramètres, l'exclusion sociale pourrait conduire à trois catégories de réponses, qui sont une réponse frontale (fight), une fuite de la situation (flight) ou une immobilité (freeze) décrites par Williams (KWilliams, 2006). Ce modèle est basé sur la motivation à satisfaire nos besoins fondamentaux. Nous allons dans la suite de ce paragraphe décrire ces trois réponses en prenant en compte les facteurs individuels et situationnels.

#### **a) Fight**

En réponse à l'exclusion sociale, les individus pourraient mettre en place un système de défense notamment chez ceux ayant une sensibilité accrue au rejet social. Ceci a notamment été observé dans des études analysant le passé de personnes à l'origine de fusillades de masse au sein de lycées américains. En effet il a été montré qu'un des facteurs majeurs de passage à l'acte des tireurs dans 87% des cas est le fait d'avoir été ostracisé et isolé de manière chronique (Leary, Kowalski, Smith, & Phillips, 2003).

De nombreuses études ont mis en évidence une augmentation du niveau d'agression des participants après exclusion sociale émanant de différents paradigmes (vie en solitude, get acquainted) (Twenge et al., 2001). Ce niveau d'agressivité peut sembler contradictoire avec l'intuition première qui serait d'adopter un comportement pro-social après exclusion ou rejet social, dans le but de recréer un lien social fort. Les auteurs soulignent que le niveau d'agressivité observé était dirigé vers une cible qui différait de l'origine de l'exclusion, et ne constituait donc pas des représailles. De plus, les sujets exclus n'ont pas eu de comportement agressif envers des personnes ayant une attitude bienveillante envers eux. Il semblerait donc que ce pattern d'agressivité soit flexible et adaptatif. Les auteurs proposent comme autre explication la nature humaine même. Nous serions en effet en conflit permanent entre notre volonté de poursuivre et satisfaire des ambitions personnelles, et celle de contribuer au bien-

être de notre société ou cercle social. Cette dernière requiert la mise en place de comportements pro-sociaux, qui prendraient le dessus sur un comportement instinctif de préservation de soi en tant qu'individu. De fait, une menace de certains besoins fondamentaux suite à une exclusion sociale pourrait fragiliser cette norme et donc mener à des comportements instinctifs d'agressivité.

L'origine de cette réponse agressive face à un rejet social semblerait émaner d'un besoin de fortification des besoins fondamentaux de contrôle et de donner du sens à son existence (Leary et al., 2003; Warburton, Williams, & Cairns, 2006). D'un côté, par l'utilisation d'un comportement agressif, les individus exclus tenteraient d'imposer un statut de supériorité et donc de contrôle envers la source de l'exclusion. D'un autre côté, la réponse à l'exclusion sociale peut prendre une forme positive en adoptant une stratégie prosociale afin de se conformer à la norme du groupe ou de l'individu source de l'exclusion. L'adoption de cette stratégie passerait par un besoin de renforcement des besoins d'appartenance et du niveau d'estime de soi (Warburton et al., 2006).

## **b) Flight**

Une autre réaction à l'exclusion sociale peut être la fuite de la situation. Des études utilisant notamment la tâche du CBT ont montré que les individus complètement exclus de la partie quittaient de manière quasi constante la partie lorsque le choix leur était donné. De même, lorsqu'on propose aux participants de travailler avec les individus présentés lors du paradigme de « *Get-acquainted* », ceux ayant reçu un mauvais feedback choisissaient de ne pas rester, contrairement à ceux ayant eu des retours positifs. Ils adoptent donc une stratégie de retrait de toute situation sociale pouvant potentiellement mener à une exclusion, procurant une satisfaction temporaire du besoin de contrôle (Wesselmann, Ren, & Williams, 2015). Cependant, cette stratégie peut devenir délétère à long terme étant donné la non satisfaction du besoin fondamental d'appartenance menant à un isolement plus important. L'isolement entraîne en effet une probabilité plus accrue de développer des symptômes dépressifs (Cacioppo & Hawkley, 2003; Miller, 2011). Les sujets exclus socialement peuvent aussi avoir une réaction de détachement affectif (*emotional numbness*) où ils auraient des difficultés à intégrer les indices sociaux concernant le niveau d'attention d'autrui (Twenge, Catanese, & Baumeister, 2003). Ce phénomène serait le résultat d'une menace du sentiment d'appartenance, car le fait de ne plus appartenir à un groupe pourrait réduire le niveau d'attention porté sur les membres de ce groupe (Bossi, Gallucci, & Ricciardelli, 2018; Twenge et al., 2007).

### c) Freeze

Les individus ayant un faible niveau de base d'estime de soi, pouvant être associé à un niveau d'anxiété plus élevé, auront tendance à avoir plus de difficulté à réguler l'impact de l'expérience. Des études ont en effet montré que les individus plus anxieux avaient un niveau de détresse maintenu 45 min après l'exposition à l'exclusion, alors que les sujets ayant un niveau d'anxiété normal étaient retournés à un état basal normal (Heeren et al., 2017). Nous avons proposé un modèle d'homéostasie de l'acceptation sociale, SENSO (SENSitivity to Social signal) (Fossati, Hinfray, Fall, Lemogne, & Rotge, 2019). Ce modèle décrit un système qui serait impliqué dans la détection et régulation de la menace d'exclusion via la coordination de réponses biologiques, cognitives et émotionnelles (**Annexe 1**). Cette combinaison de signaux permet à un individu d'adapter son comportement en s'engageant ou à l'inverse en évitant les interactions sociales en fonction du niveau de menace d'exclusion sociale (*threat to social exclusion*, TSE). Comme dans le modèle du sociomètre, c'est le niveau d'estime de soi qui jouerait le rôle de jauge du niveau d'acceptation. L'exclusion sociale entrainerait donc chez certains individus une incapacité de régulation homéostatique, les laissant bloqués dans cet état de stress.

## 4. Modèles rongeurs d'interactions sociales

Dans le cadre de la compréhension mécanistique de processus neurobiologiques et de l'identification de nouvelles thérapies pour les affections neurologiques et psychiatriques, l'utilisation de modèle transversaux animaux est à ce jour une nécessité. Le développement de modèles ou tâches comportementales pour l'étude des conséquences affectives et émotionnelles de l'exclusion sociale ajoute une couche de complexité étant donné l'impossibilité d'avoir accès au ressenti subjectif des animaux. Afin de pallier ce handicap, il est commun d'utiliser comme indices de changements de leurs états émotionnels les modifications comportementales et/ou homéostatiques.

Dans ce contexte, l'utilisation du modèle rongeur (rat et souris) est très largement répandue grâce notamment à leur organisation en larges groupes hiérarchisés de nature sociale (Whishaw & Kolb, 2004). Ils possèdent une capacité à s'engager dans des comportements de nature sociale, et constituent donc un modèle de choix dans l'étude des processus impliqués dans les interactions sociales, de valence positive ou négative. Nous allons ici détailler des interactions sociales de différentes sortes pouvant être observées chez les rongeurs, ainsi que certains

paradigmes expérimentaux utilisés dans le cadre de l'études des interactions sociales et du stress social.

## **4.1 Interactions sociales**

### **4.1.1 Types d'interactions sociales**

En présence d'autres individus de leur espèce, les rongeurs et particulièrement les rats vont initier des interactions sociales, qui prennent la forme de comportements d'agressivité (lutte, morsure, charge), d'exploration, de coopération (Viana, Gordo, Sucena, & Moita, 2010), de *grooming* (toilettage), ou encore de *sniffing* ou « reniflage » (Vanderschuren, Niesink, & Van Ree, 1997; Wills, Wesley, Moore, & Sisemore, 1983). Ces interactions sont importantes pour le développement de leurs capacités sociales. Nous ne décrivons ici que ceux étudiés dans les travaux de cette thèse, à savoir le *grooming*, le *sniffing* et les comportements de nature pro-sociale.

#### **a) Grooming**

Les rongeurs ont un comportement de *grooming* ou toilettage qui est inné. Au niveau biologique, il a une fonction de thermorégulation grâce à l'évaporation de la salive sur la fourrure, et antibactérienne. Le *grooming* est aussi très présent dans le cadre des interactions sociales via le comportement d'*allogrooming*, qui correspond au toilettage mutuel entre deux individus de la même espèce. L'*allogrooming* serait mis en jeu pour renforcer des interactions sociales mais aussi réduire la tension entre deux individus (Spruijt, van Hooff, & Gispen, 1992).

#### **b) Sniffing**

Le comportement de *sniffing* a récemment été associé à la liste de signaux de communication utilisés par les rongeurs dans le cadre d'interactions sociales (Wesson, 2013). Il s'agit d'un comportement exploratoire de nature olfactive permettant aux deux individus d'acquérir des informations sur l'identité et le statut biologique et social de l'autre (Doty, 1986; Galef, 2013). Il fournit aussi des informations sur le contenu alimentaire récemment ingéré, facilitant l'approche de nouveaux aliments. Il peut avoir lieu face-à-face, au niveau du flanc ou au niveau anogénital (**Fig 3**). Dans le cadre de test d'interaction sociale, le *sniffing* refléterait donc une exploration de nature sociale dirigée envers le stimulus social.



**Figure 3. Différents types de *sniffing*.** Au cours d'interactions sociales, les rongeurs ont recours au *sniffing*, un comportement exploratoire pouvant être dirigé **A**) au niveau de la face, **B**) au niveau du flanc, ou **C**) au niveau anogénital (d'après Wesson, 2013).

### c) Comportements pro-sociaux

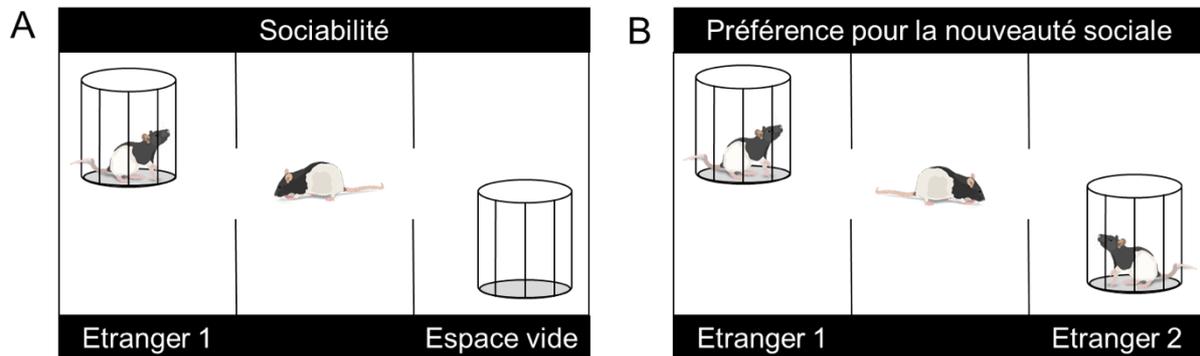
De récentes études ont mis en évidence la présence de comportements de type pro-sociaux chez les rongeurs. Les rats auraient une capacité à partager leur expérience affective avec leurs congénères (Panksepp & Lahvis, 2011) via une contagion émotionnelle, qui constituerait une forme simple d'empathie (Kim, Kim, Covey, & Kim, 2010). Ils s'engageraient aussi dans des interactions réciproques et de coopération, produisant donc des bénéfices pour les autres individus (Bartal, Decety, & Mason, 2011; Hernandez-Lallement, van Wingerden, Marx, Srejjic, & Kalenscher, 2015; Viana et al., 2010). Dans des tâches où les rats ont le choix entre avoir accès à une récompense à forte valeur hédonique ou libérer un autre rat en détresse, les rats libres ont majoritairement fait le choix de libérer le rat restreint, partageant de plus la récompense alimentaire par la suite (Bartal et al., 2011). Ces mêmes comportements de partage social ont été décrits dans une étude où les rats avaient le choix au cours d'une tâche de choix pro-social entre récupérer une seule récompense pour eux ou en récupérer deux pour les partager avec un autre individu. Les rats choisissaient la condition de partage plus souvent que celle de non partage (Hernandez-Lallement et al., 2015). Des comportements similaires à la réciprocité et la coopération, qui apparaissent dans le cadre d'actions réciproques menant à un bénéfice mutuel entre plusieurs individus, ont aussi été observés chez le rat (Avital, Agamizrach, & Zubedat, 2016). Par exemple, dans une tâche où les rats ont été entraînés à tirer une barre afin de fournir une récompense alimentaire à un partenaire, les auteurs ont observé que les rats étaient plus aptes à coopérer s'ils avaient reçu de l'aide auparavant (Rutte & Taborsky, 2007). Les rongeurs auraient donc une variété de comportements de nature pro-sociale.

### 4.1.2 Paradigmes d'interactions sociales

Un des premiers paradigmes décrit a été développé dans le but d'étudier les processus d'anxiété sociale (File & Hyde, 1978). Il s'agit d'une tâche simple où deux rongeurs inconnus l'un de l'autre sont placés au centre d'une arène ou *open field* sous une luminosité intense, rendant l'environnement très anxiogène. Leurs interactions de différente nature telle que le temps total passé à interagir sont relevées et quantifiées sur une période d'environ 10 min par un expérimentateur et constituent les variables d'intérêt. Pour une analyse de comportements plus complexes comme par exemple les durées de *sniffing*, la nature de ce *sniffing* ou encore le type de comportements agressifs tels que la lutte ou attaque, un enregistrement vidéo permettra une étude plus poussée de ces interactions. En complément de son utilisation dans l'étude des niveaux anxieux, des auteurs proposent que cette nature anxiogène du test soit retirée, permettant de l'utiliser comme simple test d'interaction sociale (Wilson & Koenig, 2014). Une réduction du niveau d'illumination de l'arène ou encore une simple habituation à l'environnement avant le test permettrait de réduire les niveaux d'anxiété des rongeurs (File & Seth, 2003)

Une autre variante de ce test d'interaction sociale est celui du test de préférence sociale (*social preference test*, SPT) ou test de Crawley à trois chambres (**Fig. 4** ; Moy et al., 2004). Dans ce paradigme, le rongeur test est placé dans un open field divisé en trois compartiments pouvant chacun contenir un objet inanimé ou un autre rongeur placé dans un carrousel en inox. Cette configuration permet de concentrer l'analyse sur le rat test, étant donné que lui seul peut initier l'interaction sociale. La présence de grilles sur le carrousel permet de limiter l'interaction sociale à des contacts sensoriels et d'éviter les contacts agressifs. Les variables d'intérêt sont le temps passé par le rongeur test dans les différents compartiments, reflétant leur niveau de compétence sociale, ainsi que les comportements d'exploration active tels que le *sniffing* (Wilson & Koenig, 2014). Les rongeurs sont naturellement sociaux et font donc preuve de sociabilité, mesuré ici par la propension à passer du temps dans la chambre sociale (étranger n°1) versus la chambre vide (**Fig. 4A**). Ils sont aussi naturellement attirés par la nouveauté et possèdent une mémoire sociale, quantifiée ici par la capacité à discriminer entre un individu familier (étranger n°1) et non familier (étranger n°2) ou préférence pour la nouveauté sociale (**Fig. 4B**). Dans des modèles d'autisme ou d'exposition à un stress précoce, on peut retrouver des déficits sociaux caractérisés dans ce test par une diminution de la sociabilité et de la préférence pour la nouveauté sociale (Moy et al., 2004; Tzanoulinou, Riccio, de Boer, & Sandi, 2014). Ce test permet donc non seulement d'étudier les comportements d'approche sociale

(interaction dans les chambres avec stimulus social) mais aussi les comportements de retrait ou évitement social (localisation dans les chambres sans stimulus ou avec stimulus non animé).



**Figure 4. Test de préférence sociale.** Au cours du test de préférence sociale, les rats sont placés dans un open field à trois compartiments. Leur niveau de **A)** sociabilité (interaction avec un autre rat plutôt qu'un objet inanimé) et **B)** préférence pour la nouveauté sociale (interaction avec un rat inconnu plutôt qu'un rat familier) sont évalués.

## 4.2 Stress social

Qu'en est-il des paradigmes d'exclusion sociale ? Cette question soulève une problématique récurrente dans l'étude de processus psychologique et psychiatrique, qui est l'impossibilité d'avoir accès à l'expérience et au ressenti subjectif des animaux. En effet, l'exclusion sociale est définie comme le fait d'être exclu d'un groupe ou d'une relation interpersonnelle, et a systématiquement été mesurée chez l'humain grâce à des questionnaires nous informant sur le niveau de détresse ressenti suite à un rejet. Cependant, d'autres caractéristiques de l'exclusion sociale, et notamment sa nature stressante, nous permettent d'étudier un pan de ce processus, en utilisant des paradigmes induisant un stress dans un contexte social. Il a été montré en effet que les événements de stress aigus sont des facteurs de risques dans l'apparition de déficits sociaux (Tzanoulinou et al., 2014). La présence de ce stress est nécessaire afin d'augmenter le niveau de vigilance vis-à-vis de la menace sociale et peut se manifester sous la forme de modifications significatives du poids ou une augmentation du niveau d'anxiété (Cacioppo, Capitanio, & Cacioppo, 2014).

### **4.2.1 Paradigmes expérimentaux**

#### **a) Stress induit par un partenaire agressif**

Les comportements agressifs font partie des comportements observés chez les rongeurs lors d'interactions sociales. Les paradigmes dit de « résidents-intrus » permettent d'éliciter de manière spontanée chez des rats tests ces comportements agressifs (Koolhaas et al., 2013; Miczek & O'Donnell, 1978). Au cours de ce test, un rat dit « intrus » va être introduit dans la cage d'un rat dit « résident ». Ce dernier va adopter un comportement d'attaque reflétant une agression offensive, alors que l'intrus lui aura un comportement agressif de nature défensive. Le rat intrus va être forcé d'adopter une position de soumission, et l'isolement social qui va s'en suivre constituerait un modèle d'exclusion sociale (Selten, Booij, Buwalda, & Meyer-Lindenberg, 2017). Dans ce contexte, ces paradigmes s'appuient sur les comportements du rat agresseur résident et donc dominant (Chaouloff, 2013).

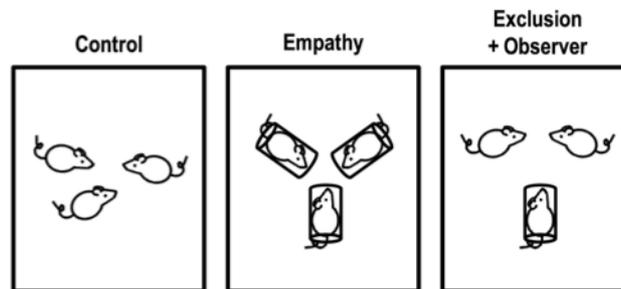
Une version chronique de ce test dit de « défaite sociale chronique » peut être utilisée, menant à des conséquences à long terme comme l'apparition de symptômes de type dépressifs (augmentation de l'anhédonie, résignation accrue) et un haut niveau de stress chronique. Dans cette version, le rat test est mis en présence physique d'un agresseur différent 10 minutes par jour pendant 10 jours. Le 11<sup>e</sup> jour, il est mis en présence d'un nouvel agresseur mais leurs interactions sont limitées aux contacts sensoriels (séparation par une grille). Les animaux adoptent très rapidement une posture de soumission, qui est maintenue même lorsqu'ils ont l'opportunité de fuir l'agresseur (McCann & Huhman, 2012).

#### **b) Séparation physique par l'expérimentateur**

En complément d'un isolement social dû à une agression physique de la part d'un congénère, les situations expérimentales d'exclusion sociale peuvent être directement manipulées par l'intervention d'un dispositif expérimental.

Par exemple, dans le cadre de l'études des comportements de type anxieux chez le rat, des auteurs ont utilisé une tâche dite de « stress de contention » dans laquelle une situation d'inclusion sociale ou empathie était comparée à une situation d'exclusion sociale (**Fig.5**; Lee & Noh, 2015). La condition d'inclusion sociale correspond à une situation d'empathie, où les trois rats expérimentaux sont placés dans un dispositif de contention au sein d'une même

chambre expérimentale. Lors de l'exclusion sociale, deux des rats vont être libérés et pourront interagir librement en présence du troisième rat exclu, toujours dans le dispositif de contention. Cette phase d'exclusion dans un contexte social augmente les comportements de nature anxieuse chez les rats exclus, comparé à la condition d'empathie.



**Figure 5. Paradigme de "stress de contention".** En complément de la condition contrôle, deux conditions expérimentales sont utilisées : une première d'empathie correspondant à une inclusion sociale, et une seconde d'exclusion sociale (d'après Lee & Noh, 2015).

### c) Exclusion sociale

D'autres auteurs ont développé des paradigmes d'exclusion sociale plus écologiques, en s'appuyant sur le fait qu'au sein des rongeurs et notamment des rats, certaines lignées dont la Fischer ont été caractérisées comme moins joueuses que d'autres lignées (Siviy, Love, DeCicco, Giordano, & Seifert, 2003). Le jeu social étant très développé durant l'adolescence, l'étude a été réalisée chez des rats adolescents (jour postnatal P45-P70 Sengupta, 2013). Dans leur étude, des rats Fischer ont été mis en interaction avec des rats de la lignée Wistar, qui possèdent un comportement de jeu social normal et donc adapté (Schneider et al., 2014; Schneider, Pätz, Spanagel, & Schneider, 2016). Les rats Wistar mis en interaction sociale avec des rats Fischer constituaient le groupe de rats isolés socialement dû au manque d'interactions de la part des Fischer, et ont été comparés aux rats Wistar ayant interagit entre eux. Chez ces animaux exclus socialement, on a pu observer une altération de leur comportement de jeu social comparé à ceux non exclus quantifié par les comportements d'attaque, de défense et de « pinning » (un rat allongé sur le dos avec le partenaire au-dessus de lui) (Schneider et al., 2014).

#### 4.2.2 Limitations

Malgré une validité apparente, ces paradigmes impliquent certaines limitations. Les paradigmes de « résident-intrus » et de « défaite sociale chronique » comportent une

composante d'agression, ajoutant un stress physique au contexte social. De même, celui de « stress de contention » implique aussi un stress physique pour le rat exclu en présence de congénères libres de leurs mouvements. Dans un contexte écologique, les situations d'exclusion sociale chez l'humain n'impliquent généralement pas de stress physique et apparaissent de manière plus subtile. Ainsi les résultats observés chez les rongeurs ne peuvent pas être totalement attribués à l'exclusion sociale mais en partie au stress physique.

Enfin, malgré l'approche écologique du dernier paradigme étudié utilisant une lignée de rats naturellement moins engagées dans le jeu social, une perspective serait d'utiliser des rats issus de la même lignée possédant des caractéristiques semblables au niveau de leurs interactions sociales.

## **5. Corrélats neuronaux de l'exclusion sociale**

### **5.1 Études de neuroimagerie chez l'humain**

Les études en neuroimagerie permettent d'ajouter un niveau de complexité dans la compréhension des mécanismes impliqués dans l'exclusion sociale. Elles fournissent en effet des informations sur les corrélats neuronaux impliqués dans l'exclusion sociale, mais aussi une idée de la temporalité de l'activation neuronale durant l'exclusion comparé aux études comportementales qui nous informent, en dehors des mesures physiologiques, sur les conséquences post-exposition à l'exclusion sociale.

#### ***5.1.1 Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)***

Certaines études proposent qu'un système d'alarme commun au système de la douleur physique se serait mis en place afin d'alerter chaque individu de la possibilité d'une exclusion sociale (Eisenberger & Lieberman, 2004; Eisenberger et al., 2003; Lieberman & Eisenberger, 2009). Il est intéressant de noter en effet que lorsque nous exprimons notre ressenti face à une situation d'exclusion sociale, nous utilisons le vocabulaire de la douleur physique, tel que « j'ai mal », ou encore « je me sens blessé ». Il semblerait donc que l'exclusion sociale menace une dimension de notre intégrité, et nécessite donc un système spécialisé dans la détection des signaux d'exclusion (Eisenberger, 2012). En effet, le système d'alerte suite à une lésion ou douleur physique est indispensable afin de préserver notre intégrité physique et donc notre

survie. Retirer sa main lorsqu'on se brûle ou encore avoir mal pendant plusieurs jours suite à une blessure permet de maintenir notre corps en alerte et une vigilance élevée jusqu'à guérison (Eccleston & Crombez, 1999). De ce fait, si le même système d'alerte impliqué dans la douleur physique s'activait dans le cas de la douleur sociale, des mécanismes de régulations se mettraient en place permettant de réagir de manière adéquate jusqu'à ce que notre intégrité sociale ne soit plus menacée.

La douleur physique est le fruit de la combinaison de deux dimensions distinctes (Price, 2000). La première est l'expérience sensorielle de la douleur qui a lieu en périphérie avec la stimulation des fibres nociceptives A $\delta$  et C. Après stimulation douloureuse, ces informations sensorielles vont être intégrées dans plusieurs régions corticales et sous corticales telles que l'amygdale, l'hypothalamus mais aussi l'insula postérieure, le cortex sensorimoteur primaire et secondaire via le thalamus (Garland, 2012). La seconde dimension concerne la composante affective de la douleur, liée de très près aux émotions et à l'expérience aversive de la douleur. Elle implique l'activation du cortex cingulaire antérieur (CCA) et de l'insula antérieure (AI) (Peyron, Laurent, & García-Larrea, 2000).

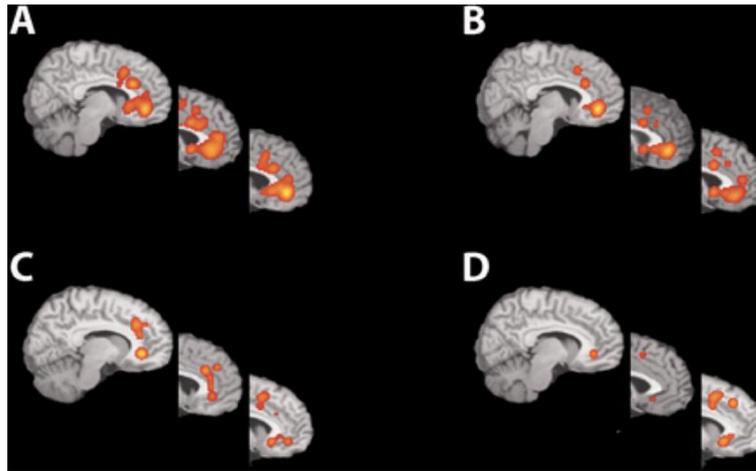
Les études en IRMf ont mis en évidence l'implication du système de la douleur physique, du système de la douleur sociale (Bolling, Pitskel, Deen, Crowley, McPartland, et al., 2011; Kawamoto et al., 2012) et du système impliqué dans la détection de stimuli saillants incluant le CCA dorsal et l'insula (Seeley et al., 2007; Uddin, 2015). Une étude pionnière en IMRf a étudié les réponses neurales au cours d'une situation d'exclusion sociale en utilisant la tâche du CBT. Comparé à la condition d'inclusion sociale, l'exclusion sociale a entraîné une augmentation de l'activité neuronale au niveau du CCA dorsal, cortex préfrontal ventral (CPFv) et AI, des régions généralement activées dans un contexte de détresse liée à la douleur physique (Eisenberger et al., 2003). D'autres régions activées incluent le cortex orbito-frontal et le gyrus frontal moyen.

Cependant, malgré de nombreux résultats confortant cette hypothèse, d'autres ont mis en évidence des différences dans les patterns de connectivité fonctionnelle entre le système de douleur physique et celui de la douleur sociale. Par exemple, une étude sur les différences de connectivité au repos au cours du rejet social et de la douleur physique et somatique a mis en évidence que, dans la douleur physique, le CCA dorsal avait une connectivité accrue avec le thalamus, l'insula postérieure, le cervelet et d'autres région médiofrontales (Woo et al., 2014). En revanche, dans la condition de douleur sociale, le CCA dorsal avait une connectivité accrue

avec le CPF et la jonction temporo-pariétale. Les auteurs en ont conclu qu'à l'échelle du cerveau entier et au sein des régions impliquées dans la douleur physique et sociale auraient des patterns multivariés différents ou représentations neuronales qui ne sont probablement pas corrélées. Ceci a aussi été discuté dans une méta-analyse des études d'exclusion sociale en IRMf (Cacioppo et al., 2013). Les auteurs en ont conclu qu'étant donné que l'exclusion sociale met en jeu une mentalisation d'une « douleur », se remémorer des épisodes douloureux éliciterait des émotions négatives mais ne permettrait pas d'activer la matrice de la douleur (Cacioppo et al., 2013; Chen, Williams, Fitness, & Newton, 2008). Il est donc fort probable que malgré le fait que les processus de douleur sociale et physique activent des régions similaires, ces dernières seraient recrutées au sein de différents réseaux.

En dehors de l'hypothèse d'un système commun entre la douleur physique et la douleur sociale, des travaux ont observés des patterns d'activation récurrents dans d'autres régions corticales. Une méta-analyse d'études d'IRMf par notre équipe utilisant la tâche de CBT a mis en évidence une activation accrue d'une région particulière du CCA, le CCA sous-génual (CCAsg), et de l'AI en réponse à l'exclusion sociale comparé à l'inclusion sociale (**Fig. 6**; Rotge et al., 2015). Ces résultats sont en accord avec de précédentes études notamment chez les adolescents montrant que la condition d'exclusion élicite chez eux une activation plus importante au niveau du CPF médian, cortex orbitofrontal médian et CCAsg et ventral (Bolling, Pitskel, Deen, Crowley, McPartland, et al., 2011; Guyer, McClure-Tone, Shiffrin, Pine, & Nelson, 2009; Masten et al., 2009; Moor et al., 2012; Sebastian et al., 2011). L'activation du CCA ventral semble de plus être modulée par le support émotionnel, qui réduirait son niveau d'activation en réponse à une exclusion sociale comparé à des sujets n'ayant pas reçu de support émotionnel (Onoda et al., 2009). Enfin le niveau d'activation du CCAsg, en plus d'être augmenté après exclusion sociale comparé à l'inclusion sociale, semble être positivement corrélé à un niveau de détresse rapporté plus important chez les sujets exclus, adolescents et adultes (Masten et al., 2009; Rotge et al., 2015). L'AI a aussi été décrite comme activée en réponse à un rejet social dans de nombreuses études (Bolling, Pitskel, Deen, Crowley, Mayes, et al., 2011; Bolling, Pitskel, Deen, Crowley, McPartland, et al., 2011; Eisenberger et al., 2003; Moor et al., 2012; Onoda et al., 2010; Puetz et al., 2014).

De manière similaire, en utilisant une tâche de feedback en IRMf dans laquelle des participants recevaient des feedbacks fictifs sur leur personnalité, il a été montré que les bas niveaux d'estime de soi étaient associés à une activation plus importante de l'AI et du CCA en réponse à des feedback négatifs (Eisenberger et al., 2011).



**Figure 6. Pattern d'activation au cours de l'exclusion sociale du CBT.** Durant **A)** la menace sociale et **B)** la condition d'exclusion vs. inclusion sociale du CBT, les niveaux d'activation du CCAsg sont plus élevé. **C-D)** Cette probabilité d'activation est aussi plus élevée et positivement corrélée aux niveaux de détresse rapportés (d'après Rotge et al., 2015).

Il est clair qu'être en mesure de détecter les signaux d'exclusion sociale est important à la préservation de l'intégrité de l'individu. A l'échelle des réseaux cérébraux, un réseau particulier est impliqué dans la détection et régulation des stimuli internes et externes pertinent, le réseau de saillance (« salience network », SN) (Menon, 2011; Seeley et al., 2007). Il est intéressant de noter que ce réseau inclut entre autres des régions activées en réponse à l'exclusion sociale dont l'AI et le CCA dorsal, ainsi que d'autres structures limbiques clés telles que l'amygdale et le thalamus. Dans ce système, il est suggéré que l'insula joue un rôle d'intégrateur et sélecteur de signaux extérieurs pertinents avant de les envoyer vers le CCA et des régions limbiques impliquées dans les émotions (Cauda et al., 2011; Menon & Uddin, 2010). Le SN module aussi l'activation de deux autres réseaux majeurs : le réseau central exécutif (« *central executive network* », CEN) et le réseau de mode par défaut (« *default mode network* », DMN) (Bressler & Menon, 2010; Sridharan, Levitin, & Menon, 2008). Le CEN est activé au cours de tâches cognitives telles que la prise de décision, la mémoire de travail ou des comportements avec objectif. Il inclut comme structure principalement le CPF dorsolatéral et le cortex pariétal postérieur (Seeley et al., 2007). Le DMN de son côté est impliqué dans des processus de référence à soi et d'interoception tels que le vagabondage de l'esprit (« *mind-wandering* ») (Buckner & Carroll, 2007; Christoff, Gordon, Smallwood, Smith, & Schooler, 2009; Gusnard, Raichle, & Raichle, 2001; Raichle et al., 2001) et inclut le CPF ventromédian, le précuneus et le cortex cingulaire postérieur (Fransson, 2006). Ces deux réseaux à grande échelle semblent fonctionner de manière mutuelle et inversement proportionnelle. En effet,

l'activité du DMN et du CEN est modulée de manière proportionnelle et antagoniste au cours de tâches cognitives (Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003; Menon, 2011; Pochon et al., 2002; Sridharan et al., 2008) c'est-à-dire que l'activité du DMN diminue quand celle du CEN augmente et inversement.

En situation de stress social tel que l'exclusion sociale, la connectivité fonctionnelle entre ces trois réseaux cérébraux majeurs est temporairement perturbée. Dans une étude CBT qui explorait la connectivité fonctionnelle du cerveau au repos (« *resting-state* »), on observait chez les sujets exclus une augmentation de la connectivité entre le DMN et des régions clés du SN dont le CCA dorsal et l'AI, alors qu'aucune modification n'a été observée entre le CEN et le SN (B. Clemens et al., 2017). Les auteurs proposent comme explication que le cerveau allouerait de manière temporaire ses ressources vers les états internes du corps dans le but d'améliorer la détection de signaux sociaux d'exclusion et d'adapter sa réponse émotionnelle et comportementale. D'autres auteurs ont observé que l'exclusion sociale entraînait une augmentation de la connectivité entre le CCA et le CPF, notamment entre la partie ventrale du CCA qui contient le CCAsg et le CPF médian (Onoda et al., 2010).

L'AI et le CCA seraient donc impliqués dans la réponse émotionnelle et affective, alors que les activations du CPF permettraient un contrôle de l'attention envers des signaux sociaux. Il a en effet été montré qu'au cours de l'exclusion sociale, le CPF ventrolatéral était activé, et que cette activation était négativement corrélée à celle de l'insula et du CCAsg (Eisenberger et al., 2003; Lorenz, Minoshima, & Casey, 2003; Masten et al., 2009; H. Wang, Braun, & Enck, 2017).

### **5.1.2 Études en électroencéphalographie**

Les études en électroencéphalographie (EEG) réalisées dans le contexte de l'exclusion sociale ont permis de mettre en évidence une modulation des potentiels évoqués et oscillations neuronales dans des régions observées dans les études en IRMf. Des études utilisant la tâche de CBT ont mis en évidence une augmentation d'onde négatives dont certaines dans la bande thêta au niveau du CCAsg et de l'insula antérieure en réponse à la condition d'exclusion sociale (Crowley, Wu, Molfese, & Mayes, 2010; H. Wang et al., 2017). Ceci a été confirmé par des études en EEG intracrânien (iEEG) qui permettent l'enregistrement des oscillations au niveau du potentiel de champ local, et donc une meilleure précision spatiale concernant l'origine des signaux. En utilisant la tâche du CBT, les auteurs ont mis en évidence la présence d'un signal thêta au niveau du CCAsg, de l'AI et de l'aire fusiforme des visages (FFA) (Cristofori, Harquel,

Isnard, Mauguière, & Sirigu, 2015; Cristofori et al., 2013). Enfin cette onde a aussi été détectée dans une étude CBT réalisée chez des enfants mettant en évidence une augmentation du signal thêta qui prédisait une détresse émotionnelle plus importante en réponse à l'exclusion sociale (van Noordt, White, Wu, Mayes, & Crowley, 2015). Ce signal thêta est une onde cérébrale de basse fréquence (3-7 kHz) associée à la régulation émotionnelle et l'intégration sensorimotrice (Bland & Oddie, 2001; Knyazev, 2007). Elle est générée au niveau de l'hippocampe en phase d'éveil et durant le sommeil paradoxal, ainsi que dans d'autres régions corticales comme le CPF médian, de l'amygdale et du thalamus chez le rongeur (Pignatelli, Beyeler, & Leinekugel, 2012). Au niveau de la réponse émotionnelle, cette onde a aussi été corrélée à la présence d'événements aversifs (Vecchiato et al., 2011) et son augmentation suite à un rejet inattendu aurait pour source des régions impliquées dans la détection de stimuli saillant telles que l'insula et le CCA qui font partie du SN (van der Molen, Dekkers, Westenberg, van der Veen, & van der Molen, 2017). Ce signal pourrait donc constituer une signature neuronale de l'exclusion sociale (Cristofori et al., 2013).

Grâce à la précision temporelle apportée par l'outil d'EEG, des différences dans la dynamique d'activation du CCAsg et de l'insula au cours d'un rejet social ont pu être mis en évidence. Dans l'étude d'exclusion sociale en iEEG, le signal thêta présent dans le CCAsg au cours des blocs d'exclusion sociale est apparu avec une latence de plus en plus courte (Cristofori et al., 2013). De manière similaire, au niveau de l'AI, ce signal est apparu avec une intensité diminuant après chaque bloc d'exclusion. Les auteurs ont proposé que le CCAsg apprendrait à rapidement signaler la valeur sociale de l'exclusion, alors que l'insula serait plutôt impliquée dans le ressenti subjectif de l'exclusion qui diminuerait avec le temps. Toujours dans l'optique de proposer un modèle temporel de la réponse à l'exclusion sociale, une revue examinant les dynamiques temporelles de l'exclusion sociale dans plusieurs études de CBT propose que les régions activées les premières seraient impliquées dans une réaction spontanée, incluant la réponse émotionnelle et les processus d'attention et d'évaluation de la situation d'exclusion sociale (Wang et al., 2017). Cette première réponse serait associée notamment à l'activation du CCAsg. Les régions activées plus tardivement joueraient elles un rôle dans la régulation émotionnelle via des processus cognitifs, et mettraient en jeu le CPF ventrolatéral, médian ainsi que l'AI (Sreekrishnan et al., 2014; Wang et al., 2017).

Il semblerait donc que l'exclusion sociale éliciterait une réponse accrue de régions corticales et sous-corticales impliquées dans les régulations émotionnelles, et en particulier le CCAsg et l'AI. Ces deux régions auraient une réponse temporelle différente, avec le CCAsg

qui s'activerait de manière spontanée en réponse à l'exclusion sociale, avant de recruter l'AI pour réguler cette réponse émotionnelle et apporter une réponse comportementale adaptée.

Un tableau résumant les principaux corrélats neuronaux de l'exclusion sociale est disponible ci-dessous (**Tableau 3**).

**Tableau 3. Corrélats neuronaux de l'exclusion sociale.**

Auteurs	Sujets		Paradigmes expérimentaux	Technique d'imagerie	Régions cérébrales activées
	Age moyen (années)	N			
Eisenberger et al. 2003	undergraduate	13 (9 femmes)	Cyberball	IRMf	CCAd AI CPF rostro ventral
Bolling et al. 2010	24.15 ± 4.07	26 (13 femmes)	Cyberball Cybershape	IRMf	AI CCAsg CCAv CCP
Cristofori et al. 2013	34.8	15 (5 femmes)	Cyberball	iEEG	AI CCAsg FFA
Masten et al. 2009	13.0	23 (14 femmes)	Cyberball	IRMf	AI CCAsg
Gunther-Moor et al. 2010	21.7 ± 1.9	16 (8 femmes)	Tâche d'évaluation sociale	IRMf	CCAv

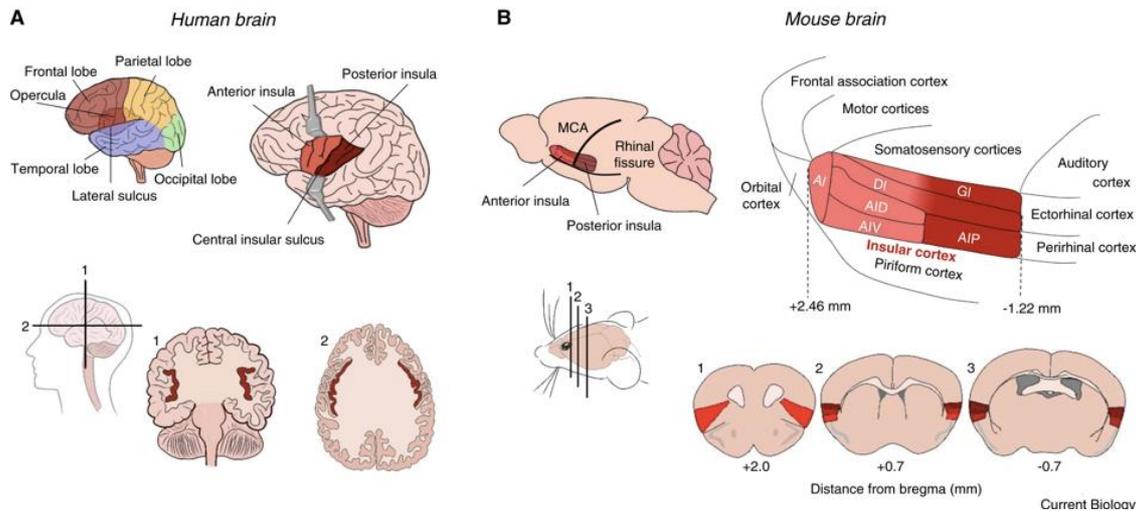
## 5.2 Neuroanatomie de l'insula et du CCA

En prenant en compte les résultats des études décrites ci-dessus, il semblerait que l'insula et le CCA soient deux régions clés impliquées dans les processus d'exclusion sociale.

### 5.2.1 *Insula antérieure*

L'insula est un cortex profond localisé de manière bilatérale au niveau du sulcus latéral du cerveau (scissure de Sylvius). Le cortex insulaire est impliqué dans le traitement des signaux sociaux et des stimuli émotionnels via une intégration bottom-up et top-down, aussi connu sous le nom de traitement affectif (A. D. Craig, 2002; Damasio et al., 2000; Gu, Hof, Friston, & Fan, 2013) ainsi que dans le traitement des ressentis subjectifs (A. D. B. Craig, 2009). Il permet la détection de stimuli pertinents et saillants, ce qui a été démontré via son rôle clé dans le réseau de saillance SN avec le CCA dorsal (Uddin, 2015), jouant le rôle de balance entre l'activation du DMN et du CEN. L'intégration d'indices externes pertinents peut influencer l'activation du DMN en favorisant un focus dirigé vers le soi, et celle du CEN en favorisant des actions orientées vers le monde extérieur (Chang, Yarkoni, Khaw, & Sanfey, 2013). L'insula est aussi impliquée dans des fonctions de cognition sociale telles que l'empathie et la reconnaissance émotionnelle (Uddin, Nomi, Hébert-Seropian, Ghaziri, & Boucher, 2017). Elle est subdivisée en partie antérieure et postérieure séparées par le sulcus insulaire central (**Fig. 7A**). La partie postérieure granulaire est reliée au thalamus, cortex occipital et autres régions impliquées dans l'activité motrice et somatosensorielle. Sa partie antérieure agranulaire est connectée à des régions limbiques et corticales telles que le CCA, CPF ou amygdale (Medford & Critchley, 2010; Namkung, Kim, & Sawa, 2017).

Chez le rongeur, l'insula est localisée latéralement juste au-dessus de la fissure rhinale et est subdivisée en partie agranulaire, dysgranulaire et granulaire (**Fig. 7B**). La partie agranulaire est subdivisée en partie antérieure et postérieure, alors que la partie granulaire contient une partie dorsale et ventrale (Butti & Hof, 2010).



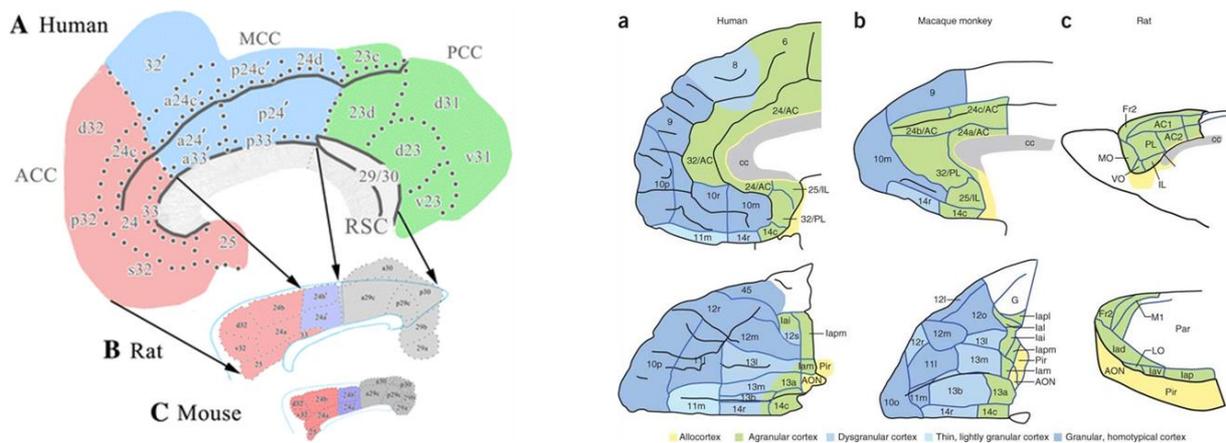
**Figure 7. Localisation de l'insula chez l'humain et le rongeur.** **A)** L'insula est une structure bilatérale localisée chez l'humain derrière le lobe temporal. **B)** Chez le rongeur, cette structure est plus latérale et localisée au-dessus de la fissure rhinale (d'après Gogolla et al., 2017).

### 5.2.2 Cortex cingulaire antérieur

Le CCA est une structure située au niveau des parties médiales de chaque hémisphère cérébral, au-dessus et en dessous du corps calleux (Brent A. Vogt & Paxinos, 2014). Il s'agit de la partie antérieure du cortex cingulaire, qui est elle-même divisée en partie pré-génuale (aire de Brodmann 32) et sous-génuale (aire de Brodmann 25, CCAsg) (Palomero-Gallagher, Mohlberg, Zilles, & Vogt, 2008; Vogt, Nimchinsky, Vogt, & Hof, 1995). Le CCAsg projette sur des régions limbiques telles que l'amygdale (Stevens et al., 2011) et d'autres régions comme l'hypothalamus et la substance grise périaqueducale qui sont impliquées dans des processus affectifs et émotionnels (Medford & Critchley, 2010). Le gyrus du CCA comportant BA32 et BA25 est connecté à des réseaux neuronaux impliqués dans les comportements sociaux via ses connections à l'AI, au CPF médian ou à la jonction temporo-médiane (Apps, Rushworth, & Chang, 2016).

Au niveau des homologies structurales entre le cerveau rongeur et humain, le CPF médian murin est homologue du CCA ventral humain. Ce CPF médian est subdivisé en cortex prélimbique et cortex infralimbique. En particulier, le CCAsg est homologue du cortex infralimbique alors que les parties plus médiales et dorsales du CCA sont homologues du cortex prélimbique (Wallis, 2012) (**Fig 8**). Au niveau des connections, le cortex prélimbique projette en partie sur le cortex insulaire agranulaire et les noyaux accumbens principalement. Le cortex infralimbique lui projette au niveau de l'hypothalamus, prosencéphale basal et quelques noyaux

du tronc cérébral (Vertes, 2004). Il possède aussi des connections réciproques avec l'insula agrulaire (Gabbott, Warner, Jays, & Bacon, 2003; Hurley, Herbert, Moga, & Saper, 1991; Takagishi & Chiba, 1991). En complément, ces deux structures ont des projections directes en commun au niveau du cortex préfrontal orbitomédian, thalamus mais aussi au niveau de l'amygdale, une structure clé impliquée dans la reconnaissance des stimuli émotionnels et des interactions sociales chez l'humain (Adolphs, 2010; Vertes, 2004).



**Figure 8. Homologies structurales du CCA.** Représentation des homologies structurales du CCA chez l'humain, primate non-humain et rongeur (Brent A. Vogt & Paxinos, 2014; Wallis, 2012). Le CCAsg correspond chez le rongeur au cortex infralimbique ou A25, alors que la partie pré-génueale correspond au cortex prélimbique ou A32.

### 5.2.3 Spécificités structurales communes

L'AI et le CCA partagent aussi des spécificités structurales. Au niveau cellulaire, on retrouve au niveau de l'AI, de la couche Vb du CCA et du CPF dorsolatéral des neurones en fuseau appelés neurones de von Economo (VENs). Les VENs ont une anatomie unique, avec arborescence dendritique et axonale large et développée comparativement aux neurones pyramidaux de la couche V. Ces neurones sont retrouvés non seulement chez les grands primates, mais aussi chez les cétacés et éléphants, soulignant leur possible implication dans des processus cognitifs de haut niveau, et notamment les interactions sociales complexes retrouvées chez ces mammifères (Allman et al., 2010; Allman, Watson, Tetreault, & Hakeem, 2005; Butti & Hof, 2010; Hakeem et al., 2009; Hof & Van Der Gucht, 2007; Nimchinsky et al., 1999). Des analyses en neuropathologie de cerveaux de patients ayant été diagnostiqués avec une variante comportementale de la démence fronto-temporale, caractérisée par des altérations sélectives du

comportement social et des réponses émotionnelles non adaptées, présentent une déplétion en VENs au niveau du cortex frontoinsulaire droit et du CCA (Kim et al., 2012; Mendez, Anderson, & Shapira, 2005; Seeley et al., 2006). Ces résultats supposent que ces neurones, et donc les structures les contenant que sont l'AI et le CCA, pourraient jouer un rôle dans la régulation émotionnelle au cours d'interactions sociales. En effet via leur anatomie et localisation, il semblerait que les VENs soient impliqués dans la modulation et transmission rapide d'informations entre le CCA et l'AI et d'autres structures dont notamment celles faisant parti du CEN et du DMN, ce qui serait nécessaire à ce changement rapide opéré par le SN (Allman et al., 2005; Craig, 2009; Menon & Uddin, 2010; Sridharan et al., 2008). L'apparition des VENs au niveau phylogénétique pourrait de ce fait être lié à la mise en place de comportements moteurs, cognitifs et émotionnels de haut niveau menant à l'émergence de comportements complexes tels que les interactions sociales et la conscience (Butti, Santos, Uppal, & Hof, 2013; Craig, 2009).

### **5.3 Corrélats neuronaux chez le rongeur**

Des études précliniques ont mis en évidence l'implication du CPF médian dans les interactions sociales (Ko, 2017). Au cours de tâches d'interaction sociale, les souris exprimaient une augmentation de la fréquence de décharge des neurones de cette structure lorsqu'elles approchaient une autre souris avec laquelle elles n'étaient pas familières comparé à une situation où elles interagissaient dans un contexte non social avec un objet inanimé ou dans un espace vide (Kaidanovich-Beilin, Lipina, Vukobradovic, Roder, & Woodgett, 2011; Lee et al., 2016). D'autres travaux ont montré que l'activation de la voie impliquant le cortex infralimbique et l'amygdale basolatérale inhibait l'initiation d'interactions sociales, alors que l'inactivation de cette voie augmentait les comportements d'approche pro-sociaux (Felix-Ortiz, Burgos-Robles, Bhagat, Leppla, & Tye, 2016). Des résultats similaires ont été trouvés chez le hamster doré où le jeu social augmentait le niveau d'activation du CPF médian et du CCA (Cheng, Taravosh-Lahn, & Delville, 2008).

En revanche, d'autres études ont montré qu'une inactivation transitoire du CPF médian via infusion d'agonistes des récepteurs GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub>, connus pour leur action inhibitrice, réduisait la durée totale de jeu social (van Kerkhof, Damsteegt, Trezza, Voorn, & Vanderschuren, 2013). Étant donné que des anomalies de la balance excitatrice-inhibitrice de la circuiterie du CPF médian peuvent mener au développement de troubles tels que la

schizophrénie ou l'autisme, caractérisés par une altération du fonctionnement et de la cognition sociale, il semblerait que le CPF médian, incluant A25, soit un acteur majeur dans la circuiterie des interactions sociales chez le rongeur (Bicks, Koike, Akbarian, & Morishita, 2015). En complément des observations au niveau du CPF médian, il a aussi été démontré que l'insula jouait un rôle dans la modulation de l'approche ou retrait social chez le rongeur (Rogers-Carter et al., 2018). Cependant, aucune étude à ce jour n'a encore exploré les corrélats neuronaux impliqués dans l'exclusion sociale chez le rongeur. Il est néanmoins probable qu'une modulation de l'activation de l'insula et de A25 puisse influencer la réponse comportementale suite à l'exposition à un stress social.

## 6. Résumé

Le tableau suivant résume les principales caractéristiques comportementales et neuronales associées au stress social chez l'humain et le rongeur (**Tableau 4**).

**Tableau 4. Stress social - résumé.**

EXCLUSION SOCIALE / STRESS SOCIAL			
MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES		ACTIVATIONS NEURONALES	
Humain	Rongeur	Humain	Rongeur
<ul style="list-style-type: none"> <li>° Affect négatif</li> <li>° Baisse des besoins fondamentaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>° Anxiété</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>° <b>CCA</b> dorsal, ventral, <b>sous-génual</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>° <b>CPF médian</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>° Détresse émotionnelle</li> <li>° Préjudice moral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>° Posture de soumission</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>° CPF ventromédian, ventrolateral, médian</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>° CCA</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>° Agressivité</li> <li>° Moins de comportements pro-sociaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>° Altération du comportement social</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>° <b>AI</b></li> </ul>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>° Signal thêta (<b>CCAsg, AI</b>)</li> </ul>	



## **II. CONSEQUENCES D'UN STRESS SOCIAL CHRONIQUE : EXEMPLE DE LA DEPRESSION UNIPOLAIRE**

### **1. Sémiologie de la dépression unipolaire – facteurs de risque**

La dépression unipolaire est un trouble neuropsychiatrique à haute prévalence avec une estimation de plus de 300 millions de personnes, soit 4,4% de la population mondiale, affectées. Il s'agira de la première cause d'incapacité dans le monde en 2020 (Kessler & Bromet, 2013). Cette pathologie est le fruit d'une combinaison de plusieurs déterminants sociaux, psychologiques et biologiques (OMS). Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux version 5 ou DSM-5 décrit les différents critères nécessaires au diagnostic de la dépression (American Psychiatric Association, 2013). Les individus doivent avoir fait l'expérience de 5 des symptômes suivants ou plus (incluant l'humeur dépressive et/ou l'anhédonie) au cours d'une période d'au moins deux semaines consécutives :

- Humeur dépressive quasi-permanente
- Une perte d'intérêt ou plaisir quasi quotidien à réaliser des activités de la vie quotidienne (anhédonie)
- Une perte ou prise significative de poids, perte ou augmentation de l'appétit
- Un ralentissement psychomoteur (remarqué par l'entourage)
- Une fatigue ou perte d'énergie quasi quotidienne
- Un sentiment de ne pas avoir de valeur ou sentiment de culpabilité
- Difficultés de concentration
- Pensées morbides récurrentes

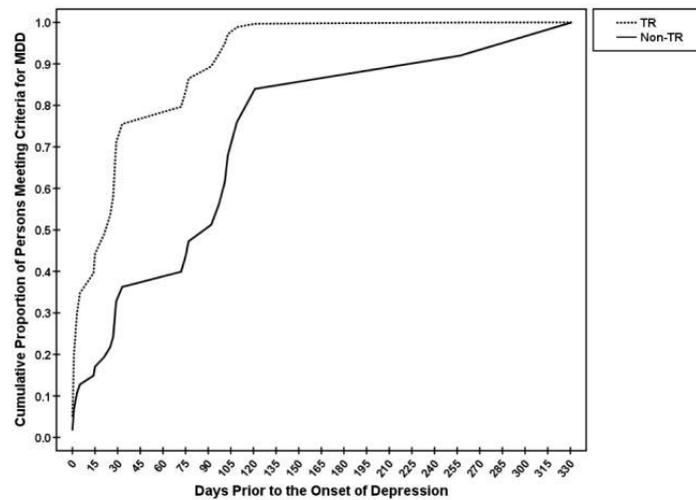
La dépression se caractérise donc par une combinaison de symptômes cognitifs tels que la rumination, la présence d'un sentiment de culpabilité ; de symptômes émotionnels via une diminution de l'intérêt et du plaisir à des activités quotidiennes (anhédonie) mais aussi par des symptômes somatiques tels que l'apparition de troubles du sommeil, une prise/perte de poids

et un sentiment généralisé de fatigue. Elle est aussi associée à des symptômes de nature socio-affective, tels que des altérations au niveau des interactions sociales, une augmentation du retrait social et un biais négatif généralisé vis-à-vis de soi et du monde extérieur (Coyne & Gotlib, 1983). Les patients déprimés expriment aussi une augmentation de sentiments dysphoriques et peuvent être plus irritables (Segrin, 2000). Ces symptômes doivent avoir des répercussions sévères sur le fonctionnement social et causer une détresse chez le patient et ne doivent pas aussi être la conséquence de l'utilisation de substances ou d'une autre maladie. Il n'est cependant pas rare que la dépression ait une forte comorbidité avec d'autres troubles, tels que le cancer, mais aussi des troubles affectifs comme le trouble bipolaire ou l'anxiété (Kessler, Merikangas, & Wang, 2007; Lamers et al., 2011).

Un autre aspect majeur de la sémiologie de la dépression est la présence d'un excès de rumination focalisé sur soi, au cours de laquelle les sujets se remémorent beaucoup plus d'évènements négatifs. Les patients ont un focus interne excessif qui pourrait avoir une composante cognitive (rumination) et interoceptive (douleur) (Mandell, Siegle, Shutt, Feldmiller, & Thase, 2014).

Au niveau des facteurs de risques, les évènements de vie de nature stressante tels que la rupture d'une relation interpersonnelle semblent être des facteurs majeurs dans le développement d'un épisode dépressif (Kessler, 1997; Paykel, 2003; Slavich, Thornton, Torres, Monroe, & Gotlib, 2009). En effet, comme abordé dans les chapitres précédents, la création et le maintien de liens sociaux forts est une motivation liée au besoin fondamental d'appartenance à un groupe. La rupture de relations interpersonnelles résulte d'une grande variété d'évènements tels qu'une séparation, le décès d'un proche ou encore la perte de son emploi (Kendler, Hettema, Butera, Gardner, & Prescott, 2003). Cependant, chaque évènement a ses particularités et Slavich et al. ont introduit le terme de « rejet ciblé » ou « *targeted rejection* », défini comme un rejet social intentionnel et dirigé vers une personne en particulier (Slavich et al., 2009). En reprenant nos exemples cités plus haut, la perte d'un proche serait une rupture de relation interpersonnelle non ciblée, alors qu'une séparation initiée par son/sa partenaire entrerait dans la catégorie de rejet ciblé. De manière intéressante, il a été montré que les individus ayant fait l'expérience d'un rejet ciblé avant le début de leur épisode dépressif avaient déclaré leur dépression trois fois plus rapidement que ceux ayant fait l'expérience d'une perte interpersonnelle non ciblée (**Fig. 9**; Slavich et al., 2009). Ces résultats soulignent non seulement l'importance du maintien d'un haut niveau de notre besoin fondamental d'appartenance, mais

aussi comment l'expérience d'un rejet social peut avoir des conséquences chroniques et pathologiques, favorisant l'apparition de pathologies psychiatriques, ici dépressives.



**Figure 9. Proportion cumulative des personnes diagnostiquées comme dépressives au cours du temps.** On observe chez les sujets déprimés ayant fait l'expérience d'un rejet ciblé une apparition de la dépression plus rapide que chez ceux n'ayant pas été la cible d'un rejet (d'après Slavich et al., 2009).

## 2. Dépression et déficits sociaux

Une des conséquences de la dépression est la présence de difficultés dans les interactions sociales. Une étude longitudinale ayant suivi des patients sur une durée de 3 ans après rémission d'un épisode dépressif majeur a mis en évidence une persistance de déficits dans le fonctionnement social de ces sujets (Rhebergen et al., 2010). Dans une revue, Kupferberg et al. ont décrit différents aspects de ces déficits (Kupferberg, Bicks, & Hasler, 2016), dont nous allons détailler certains points.

### 2.1 Communication sociale

Les sujets diagnostiqués comme déprimés démontrent dans un premier temps des troubles au niveau de la communication sociale. Ceci se traduit par des biais négatifs dans l'intégration et la régulation des expressions émotionnelles, avec notamment une réaction plus importante face aux expressions de peur et menace (Gotlib, Krasnoperova, Yue, & Joormann, 2004; Mogg & Bradley, 2005). Les sujets déprimés ont aussi un niveau de coopération plus faible et mettent en place une stratégie d'évitement des situations les mettant en compétition avec d'autres

personnes. Ils présentent aussi un biais cognitif et affectif envers des stimuli négatifs tels que des émotions de tristesse (Crane, Bogner, Brown, & Gallo, 2007; Gotlib et al., 2004; MacLeod, Mathews, & Tata, 1986), ainsi que des difficultés au niveau de la reconnaissance des émotions de base, excepté la tristesse (Dalili, Penton-Voak, Harmer, & Munafò, 2015). La présence de ce biais pourrait contribuer à réduire leurs niveaux d'estime de soi et de sentiment d'appartenance, et donc mener à un retrait social (Hagerty, Williams, Coyne, & Early, 1996; Steger & Kashdan, 2009).

Au niveau des comportements pro-sociaux tels que la coopération, l'utilisation par exemple du dilemme du prisonnier a montré que la dépression était liée à un niveau de coopération moindre ainsi qu'à une tendance plus faible à contribuer au bien commun (Brendan Clark, Thorne, Hardy, & Cropsey, 2013).

## **2.2 Perception émotionnelle et compréhension d'autrui**

Les sujets déprimés démontrent aussi des difficultés à percevoir et analyser les émotions et comportements d'autrui au cours de situations d'interaction sociale (Dalili et al., 2015; Maniglio et al., 2014). Ils sembleraient avoir des difficultés à mentaliser les états d'autrui. Cette capacité est aussi dénommée « théorie de l'esprit » et est définie comme la capacité d'attribuer des états mentaux tels que les intentions à d'autres individus et donc de prédire leur réponses comportementales et émotionnelles (Bora & Berk, 2016). La présence de ce déficit de mentalisation chez les sujets déprimés peut mener à des réponses inadaptées au cours d'interactions sociales.

Dans la continuité des déficits en théorie de l'esprit, la dépression est aussi associée à des déficits d'empathie, définie comme le fait de projeter l'expérience émotionnelle d'autrui sur soi sans nécessairement en faire l'expérience. Ceci a été démontré par exemple dans une étude dans laquelle les participants devaient noter le niveau de douleur ressenti après visionnage d'une vidéo relatant des expériences physiques douloureuses. Comparés aux sujets sains, les patients déprimés ont reporté des niveaux de douleur plus faibles (Fujino et al., 2014). Une explication possible serait que les sujets déprimés auraient un niveau de détresse si élevé qu'il leur empêcherait d'éprouver de la compassion face à la détresse d'autrui (L. E. O'Connor, Berry, Lewis, Mulherin, & Crisostomo, 2007).

## 2.3 Affiliation et attachement

Des difficultés dans la capacité à créer de liens sociaux et s'attacher à autrui pourraient expliquer l'isolement social dans lequel se trouvent très souvent les patients déprimés.

Une des caractéristiques de la dépression unipolaire est la présence d'anhédonie sociale, qui a pour conséquence l'absence d'un besoin d'affiliation et donc de la satisfaction du besoin d'appartenance (Brown, Silvia, Myin-Germeys, & Kwapil, 2007). Au cours d'interactions, on observe chez les individus dépressifs une réduction du contact visuel, des sourires, et une augmentation d'expressions faciales à valence négative (Annen, Roser, & Brüne, 2012; Fiquer et al., 2018). Une explication à la présence de cette anhédonie est la présence de cette rumination inadaptée, empêchant l'individu d'allouer ses ressources attentionnelles vers le monde extérieur, donnant l'impression donc d'être désengagé de l'interaction sociale (Kupferberg et al., 2016). Ce retrait pourrait aussi avoir une composante adaptative, étant donné le biais négatif que ces sujets ont envers eux-mêmes. Ainsi, éviter de s'engager dans des interactions sociales les préserverait d'un potentiel rejet (Allen & Badcock, 2003).

Les déficits dans les comportements affiliatifs montrent aussi une sensibilité au rejet social accrue comparé à des individus sains. L'utilisation notamment de la tâche du CBT a mis en évidence une réponse accrue au rejet comparé aux sujets sains (Kumar et al., 2017). De plus, après avoir reçu un retour négatif au cours d'une tâche de feedback social, les individus dépressifs ont un sentiment de détresse maintenu dans le temps comparé aux sujets sains chez qui ce niveau revient au niveau basal après cinq minutes (Hsu et al., 2015). Cette sensibilité accrue au rejet social est présente non seulement dans la dépression mais aussi dans d'autres troubles liés à des représentations mentales négatives (Gao, Assink, Cipriani, & Lin, 2017). Il semblerait donc que la dépression et les événements de stress social soient en partie liés, d'une part en catalysant l'apparition des symptômes dépressifs, et d'autre part au cours des épisodes dépressifs dans le cadre d'interactions sociales où les individus dépressifs seraient en difficulté.

## 3. Modèles animaux de dépression

### 3.1 Développement de modèles de maladies neuropsychiatriques

La dépression est un trouble psychiatrique dont la physiopathologie reste encore peu connue. Les modèles animaux de dépression sont donc un outil important dans la compréhension des mécanismes et processus neurobiologiques impliqués dans ces troubles. La recherche translationnelle fonctionne à double sens, car les avancées dans l'identification de bio-marqueurs valides chez l'humain permettent d'améliorer la validité prédictive des modèles animaux. A l'inverse, de meilleurs modèles animaux pourront faciliter la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques ainsi qu'améliorer la recherche de bio-marqueurs pertinents (Czéh, Fuchs, Wiborg, & Simon, 2016; J. L. Price & Drevets, 2012; Sarnyai et al., 2011)

Une des bases utilisées pour le développement de ces modèles animaux est le DSM-5. Dans le cadre de la dépression (cf. paragraphe précédent), cette pathologie se caractérise par une combinaison de symptômes physiques tels qu'une perte ou prise de poids, hypersomnie/insomnie et une fatigue généralisée. D'autres symptômes sont de nature affective et cognitive tels que la présence d'une humeur dépressive, une anhédonie ou perte de plaisir pour les activités quotidiennes, une baisse de la concentration, une dévalorisation ainsi que des pensées morbides récurrentes. Ces critères diagnostiques sont définis pour le moment au niveau phénoménologique et non mécanistique car à ce jour nous n'avons toujours pas de bio-marqueurs objectifs permettant d'établir un diagnostic. De plus, la majorité de ces critères sont de nature subjectives, ajoutant une difficulté dans la modélisation de cette pathologie (Nestler & Hyman, 2010). En prenant en compte ces contraintes, les modèles animaux tendent plutôt à répliquer certains symptômes comportementaux et végétatifs (i.e. régulation de l'appétit) de la dépression voire à utiliser la génétique sur la base de gènes identifiés comme potentiellement impliqués dans la maladie en question (Slattery & Cryan, 2014).

Il est donc nécessaire d'établir des critères multidimensionnels de validation de modèles animaux (**Tableau 5**). Les chercheurs ont utilisé différentes stratégies de développement de modèles, les principales étant la manipulation génétique, croisements sélectifs permettant de sélectionner des phénotypes comportementaux particuliers, et des manipulations extérieures et environnementales via des études comportementales, une administration pharmacologique ou une intervention invasive par lésion (I. D. Neumann et al., 2011).

**Tableau 5. Critères de validation de modèles animaux de maladies neuropsychiatriques**

<b>Critère</b>	<b>Définition</b>
Validité étiologique	Mêmes modifications pathophysiologiques
Validité apparente	Phénotype similaire aux patients humains, comparaison avec le DSM-V
Validité prédictive	Réponses similaires aux manipulations délétères (stress) ou bénéfiques (traitements) utilisées chez les humains

Nous ne décrivons ici que les modèles de dépression basés sur des manipulations environnementales.

## **3.2 Modèles de dépression – manipulation environnementale**

### **3.2.1 Lésion**

Un modèle de dépression basé sur une lésion cérébrale est la bulbectomie olfactive bilatérale chez le rat (OBX) (Jancsár & Leonard, 1981). Ces rats présentent des modifications comportementales telles que des déficits en mémoire spatiale ainsi qu'une altération de la locomotion et l'apparition d'une anhédonie. Le système olfactif est connecté à des régions limbiques telles que l'amygdale et l'hippocampe qui jouent un rôle dans la mémoire et les émotions (Song & Leonard, 2005). Les rats lésés au niveau des bulbes olfactifs présentent aussi des modifications cellulaires au niveau des sous-régions CA1 et CA3 de l'hippocampe qui altèrent son fonctionnement, en accord avec les altérations observées au niveau de l'hippocampe des patients déprimés (MacQueen & Frodl, 2011). Des altérations au niveau de la neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique ont aussi été décrites (W. T. O'Connor & Leonard, 1986). Ce modèle possède cependant une faible validité étiologique car la dépression n'est pas habituellement associée à des lésions cérébrales.

### **3.2.2 Chimique**

Des manipulations de l'homéostasie des rongeurs peuvent constituer un modèle de dépression. La dépression est associée à des niveaux de stress élevés et serait aussi liée à un

état inflammatoire hyperactif (Felger & Lotrich, 2013; Remus & Dantzer, 2016). Les niveaux de stress, qui peuvent être objectivement mesurés en quantifiant la concentration plasmatique en corticostéroïdes (CORT) et glucocorticoïdes, reflètent des modifications de l'activité d'un axe lié à la réponse au stress, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA). Cet axe fonctionne de manière anormale chez les patients déprimés où on retrouve des niveaux élevés de glucocorticoïdes dont le cortisol (Carroll, Curtis, & Mendels, 1976). Son activité peut donc être manipulée en administrant de manière chronique chez les rongeurs de la corticostérone exogène, ce qui entraîne l'apparition de symptômes anxigènes et de type dépressifs chez les souris traitées (David et al., 2009; Murray, Smith, & Hutson, 2008). Au niveau du système inflammatoire, on retrouve chez les patients déprimés une quantité anormalement élevée de cytokines pro-inflammatoires, qui serait réduite par administration d'antidépresseurs (Tynan et al., 2012). Chez le rongeur, le système immunitaire peut être stimulé via l'administration de lipopolysaccharide, qui va à son tour activer les cytokines proinflammatoires (Yirmiya, 1996).

### **3.2.3 Stress**

Le stress est un facteur étiologique de la dépression pouvant favoriser son apparition, particulièrement chez les sujets à risques (Anisman & Zacharko, 1982; Kessler, 1997). Un mécanisme pouvant l'expliquer est une dérégulation du fonctionnement de l'axe HPA qui deviendrait hyperactif, empêchant une réponse adaptée au stress (Barden, 2004; Kessler, 1997; I. D. Neumann et al., 2011). Certains modèles animaux se sont donc basés sur l'induction d'un stress aigu ou chronique, menant à l'apparition de comportements de types dépressifs (Chaouloff, 2013; Gold, 2015). Ces paradigmes sont largement utilisés pour modéliser les troubles anxieux et de l'humeur pouvant caractériser les pathologies affectives. Les modèles animaux basés sur l'induction d'un stress chronique induisent chez les rongeurs des symptômes de type dépressifs tels que des comportements de type anhédonique, une résignation comportementale ou encore des déficits cognitifs lors de tests de mémoire de travail ou spatiale (Chaouloff, 2013; Söderlund & Lindskog, 2018)

#### **a) Stress Social**

On retrouve entre autres des paradigmes de stress social décrit précédemment tels que la défaite sociale ou le paradigme de résident-intrus (Hollis & Kabbaj, 2014; Koolhaas et al., 2013). Les phénotypes induits par l'exposition à un stress social chronique peuvent être inversés par administration d'antidépresseurs chez le rat (Rygula et al., 2006). Ils incluent une augmentation de la durée d'immobilité au cours du test de nage forcée (Beery & Kaufer, 2014;

Y.-Y. Liu et al., 2017), ou encore la présence d'anhédonie caractérisée par une diminution de la consommation en sucrose (Marcolin, Hodges, Baumbach, & McCormick, 2019; Matthews, Forbes, & Reid, 1995; Riga, Theijs, De Vries, Smit, & Spijker, 2015).

## **b) Stress chronique modéré**

D'autres procédures administrent un stress chronique modéré de nature non sociale (chronic mild stress, CMS ; Katz, 1981; Willner, 1997). Ce paradigme a initialement été développé chez le rat, mais est maintenant aussi utilisé chez les souris. Les rats sont quotidiennement exposés à des facteurs de stress de nature variable (cage non changée, restriction alimentaire, privation en eau, altération du cycle circadien, etc.). Une version imprévisible du paradigme fait varier l'ordre et le moment de l'application de ces facteurs de stress afin d'empêcher toute anticipation et adaptation comportementale pour les rongeurs (Monteiro et al., 2015; Nollet, Le Guisquet, & Belzung, 2013).

La résignation acquise (learned helplessness) est une autre forme de CMS largement utilisée dans laquelle les animaux sont exposés à des chocs électriques imprévisibles et dont ils ne peuvent s'échapper (Anisman & Merali, 2001; Vollmayr & Henn, 2001). Après 3-4 semaines d'exposition au stress, les animaux présentent des symptômes de type anhédonique, se traduisant par une réduction de leur préférence pour une solution sucrée comparé à de l'eau (Willner, 1997, 2005). On retrouve aussi chez les rongeurs exposés à la résignation apprise une absence de comportement d'évitement lorsqu'ils ont la possibilité d'éviter l'exposition aux chocs électriques (Pryce et al., 2011; Vollmayr & Henn, 2001). Le point commun de ces modèles est l'exposition de manière chronique à une situation hautement stressante, menant à l'apparition de symptômes de type dépressif (Nollet et al., 2013).

## **c) Stress périnatal**

L'exposition précoce au stress augmente les chances de développer des symptômes dépressifs chez l'humain car le stress va altérer le développement du cerveau à une période critique (Heim & Binder, 2012; Schmidt, Wang, & Meijer, 2011). Il s'agit donc d'un bon modèle animal de dépression car les symptômes observés chez le rongeur adulte auront une origine plus écologique, renforçant la validité étiologique et apparente.

Différents modèles sont utilisés, le plus simple étant celui de séparation maternelle dans lequel les rats juvéniles sont sevré de leur mère ou de la totalité de la couvée grâce à des séparation de 3 à 6h durant les premières semaines postnatales (jours postpartum 2 à 12)

(Vetulani, 2013). Ce stress précoce altère la réponse endocrine, et s'illustre par une augmentation des niveaux de glucocorticoïdes chez les rats adultes exposés à des procédures de CMS (Réus et al., 2011; Rüedi-Bettschen et al., 2006).

Le stress précoce peut aussi être induit avant la naissance, en exposant les mères gestantes à une contention quotidienne au cours de la dernière semaine de gestation (Louwart, Maccari, & Darnaudéry, 2005; Maccari et al., 2003). Les juvéniles présentent une augmentation de la durée d'immobilité au cours du test de nage forcée, une augmentation des comportements de types anxieux ainsi qu'une altération de la transmission sérotoninergique (Weinstock, 2016).

Un résumé des principaux modèles de dépression est disponible ci-dessous (**Tableau 6**).

**Tableau 6. Modèles animaux de dépression.** (d'après Abeilara et al. 2013 ; Neumann et al. 2010)

Manipulation	Type	Modèle	Fonction
Génétique	Souris knock-out	KO pour récepteurs à la sérotonine, transmission glutamatergique	Syndrome sérotoninergique, vulnérabilité à la dépression
	Transgénique	Flinders Sensitive rat Line (FSL)	Estimer l'effet de traitements antidépresseurs / Modèles vulnérables au stress
		Wistar-Kyoto (WKY)	
	Optogénétique	Activation/Inhibition	Étude de l'activité neuronale
Environnementale	Invasive	Bulbectomie olfactive	Induction de comportements et modifications physiologiques
	Chimique	Stimulation du système immunitaire par injection de LPS (inflammation)	Étude du facteur inflammatoire dans la dépression
	Stress	Stress Social Stress chronique modéré Stress périnatal	Modélisation des facteurs de risque de développement d'un épisode dépressif

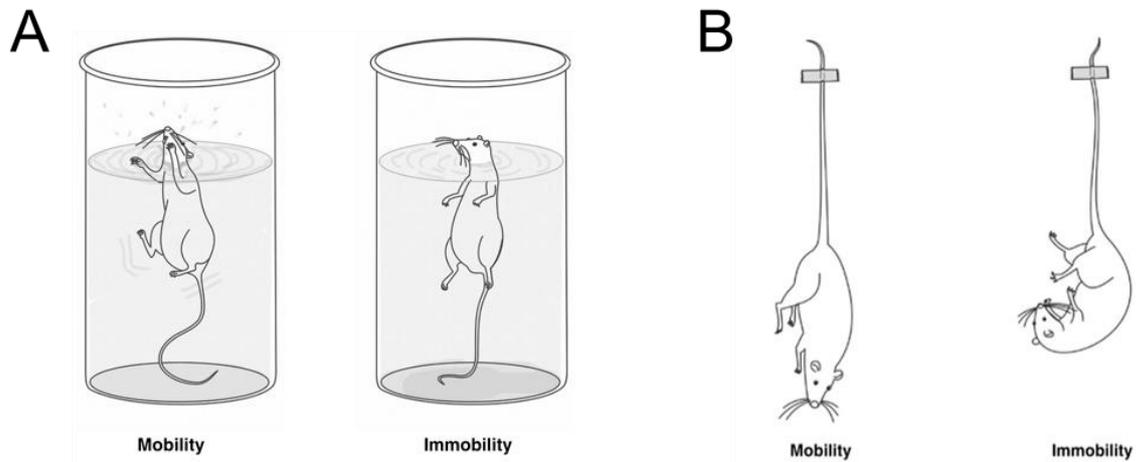
### **3.3 Modèles prédictifs, mesure des modifications comportementales affectives**

Les modifications comportementales pouvant être observées chez des rongeurs ayant un phénotype de type dépressifs sont souvent de nature affective (Lapiz-Bluhm et al., 2008). Elles sont le reflet de symptômes pouvant être observés chez l'humain, tels que l'anhédonie (test de préférence au sucrose) (Slattery & Cryan, 2014), les modifications psychomotrices (test d'open field) mais aussi les niveaux d'anxiété (open field, labyrinthe en croix surélevé). La réponse antidépressive peut aussi être analysée en utilisant les tests de nage forcée ou de suspension par la queue. Ici nous détaillerons uniquement les tests que nous avons utilisés au cours de nos travaux expérimentaux.

#### **3.3.1 Prédiction de la réponse antidépressive**

Le test de nage forcée (*Forced swimming test*, FST) a été développé pour cribler l'efficacité des traitements aigus d'antidépresseurs (Porsolt, Bertin, & Jalfre, 1977). Il s'agit donc à l'origine d'un modèle prédictif de la réponse antidépressive. Le développement d'une version modifiée du FST a permis de discriminer différents comportements actifs observés durant le test, qui sont la nage, l'immobilité et l'escalade des parois (**Fig. 10A**) (Slattery & Cryan, 2012). L'immobilité serait le résultat d'une détresse comportementale, reflétant l'incapacité de l'animal de s'échapper, ou bien l'apparition d'une stratégie passive réduisant le niveau de stress induit par la situation. Ces comportements seraient liés à des mécanismes d'actions spécifiques, liés pour la nage à une action sérotoninergique et pour l'escalade à une voie impliquant les catécholamines (Cryan, Valentino, & Lucki, 2005; Detke & Lucki, 1996). Ce test permet donc d'étudier les modifications de comportements ainsi que l'efficacité de traitements ou interventions environnementales sur le niveau de résignation des rongeurs.

Un autre test utilisé uniquement chez la souris est celui de suspension par la queue (**Fig. 10B** ; Steru, Chermat, Thierry, & Simon, 1985). Il est basé sur le même principe que le FST, à savoir que les symptômes de type dépressifs et la résignation sont associés à une réduction de la mobilité, qui est inversée par l'administration d'un traitement antidépresseur adapté.



**Figure 10. Tests prédictifs de l'activité antidépressive. A)** Test de nage forcée. **B)** Test de suspension par la queue (d'après Albeilara et al., 2013).

Ces deux tests nécessitent en complément une évaluation de l'activité locomotrice, afin de pouvoir attribuer avec certitude une réduction de la mobilité à une résignation accrue et non à une altération généralisée de la locomotion.

### ***3.3.2 Anxiété et activité locomotrice***

Le test d'open field a été développé pour évaluer le niveau de crainte des rongeurs via une quantification du nombre de défécation dans une arène ou open field (Hall & Ballachey, 1932; Walsh & Cummins, 1976). Plus récemment, il est généralement utilisé pour l'évaluation du niveau d'anxiété des rongeurs (Belovicova, Bogi, Csatlosova, & Dubovicky, 2017). Dans ce test, un rongeur est placé au centre d'une arène ouverte et son activité locomotrice est monitorée durant 5 à 10 minutes. Les rongeurs ont naturellement tendance à éviter de se retrouver en zone exposée afin d'éviter une potentielle attaque de prédateur. Plus les niveaux d'anxiété sont élevés, plus ils passeront du temps en périphérie de l'arène par rapport au centre. Ce test permet d'évaluer simultanément les niveaux d'anxiété ainsi que l'activité locomotrice des rongeurs.

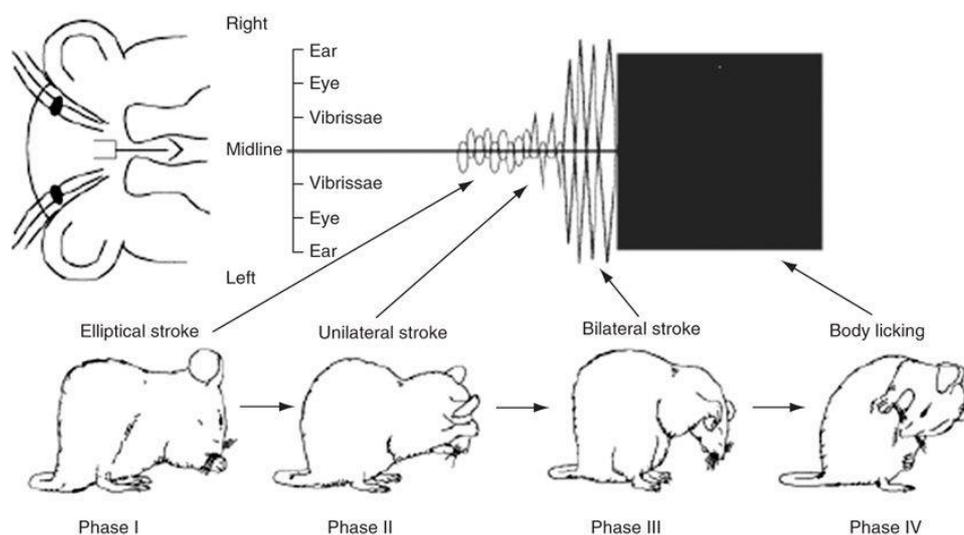
### ***3.3.3 Retrait social***

La dépression est caractérisée par des altérations dans les interactions sociales chez les humains. La comorbidité avec la pathologie anxieuse peut aussi mener à un retrait social. Chez le rongeur, cette dimension peut être évaluée en utilisant des tests d'interactions sociales tels que ceux décrits précédemment. Les rongeurs présentant des symptômes de type dépressif sont

en retrait et évitent l'initiation d'interactions sociales (Nam, Clinton, Jackson, & Kerman, 2014; Wilson & Koenig, 2014).

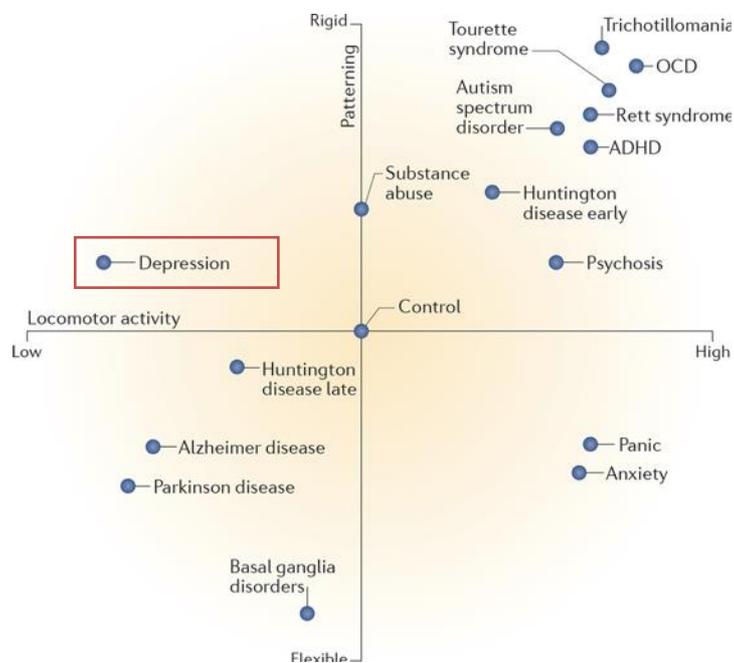
### 3.3.4 Autogrooming

Lorsque le *grooming* est dirigé vers soi, on parle d'*autogrooming* ou *self-grooming*. Il permet non seulement de maintenir un niveau d'hygiène mais aurait aussi une fonction de « *de-rousal* », nécessaire à la réduction des niveau d'anxiété (Kalueff et al., 2016). L'*autogrooming* est un comportement stéréotypé et très conservé, qui occupe entre 30 et 50 % de leur temps éveillé (Bolles, 1960; Kalueff, Aldridge, LaPorte, Murphy, & Tuohimaa, 2007; Kalueff et al., 2016). Il est organisé en microstructure séquencée suivant un avancement céphalo-caudal. Ce *grooming* débute généralement au niveau des pattes avant et du nez (Phase I), suivi d'un *grooming* du visage (Phase II), puis d'un *grooming* de la tête (Phase III) pour enfin finir avec un *grooming* du corps (Phase IV) (**Fig 11**). Dans des situations pathologiques telles qu'en présence de maladie neuropsychiatriques et neurodégénératives, le comportement d'*autogrooming* peut être perturbé et devenir anormal.



**Figure 11. Comportement d'auto *grooming* chez le rongeur.** Le *grooming* suit une séquence d'évènements très conservée découpé en 4 phase. La phase I correspond à une série de mouvements elliptiques bilatéraux réalisés au niveau du nez ; la phase II correspond à une série de mouvements unilatéraux réalisés par chaque patte au niveau du visage ; la phase II est constituée d'une série de mouvements bilatéraux allant vers l'avant et l'arrière au niveau de la tête ; enfin, la dernière phase comprend une série de mouvement dirigé vers le corps (d'après Kalueff et al., 2016).

Un comportement anormal d'*autogrooming* a été observé dans de nombreuses maladies neuropsychiatriques telles que l'autisme ou les troubles des ganglions de la base (Kalueff et al., 2016). Les modèles animaux de dépression présentent aussi des altérations du comportement de *grooming* (Smolinsky, Bergner, LaPorte, & Kalueff, 2009). Cependant la question se pose toujours de savoir si les animaux présentant un phénotype de type dépressif augmentent ou réduisent leur durée de *grooming* (**Fig. 12**). Chez les rongeurs ayant un phénotype de type dépressif, on observe une détérioration de l'état de la fourrure, pouvant être compatible avec une réduction de l'*autogrooming* (Isingrini et al., 2010; Nollet et al., 2013). D'autres études ont mis en évidence un pattern de *grooming* aberrant suite à l'exposition à un stress chronique (Audet, Goulet, & Doré, 2006; Denmark et al., 2010).



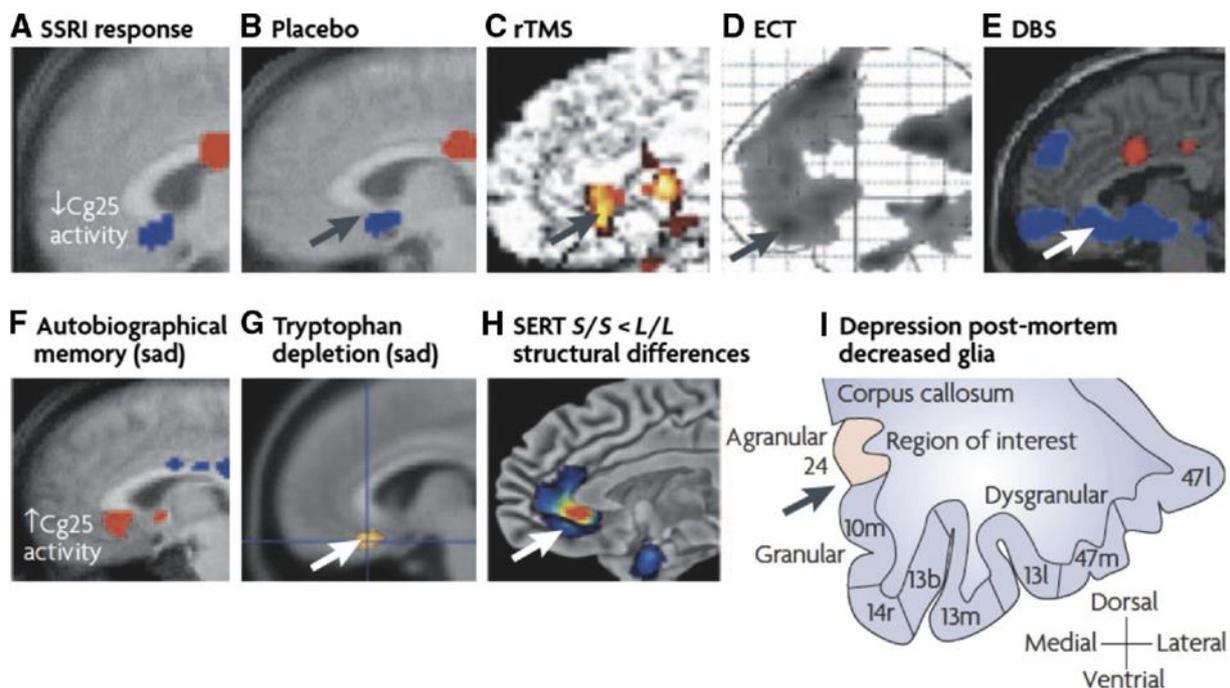
**Figure 12. Comportement d'*autogrooming* attendu dans différents modèles animaux de maladies neuropsychiatriques.** (modifié d'après Kalueff et al. 2016)

## 4. Corrélats neuronaux de la dépression unipolaire

### 4.1 Données chez l'humain

La dépression est un trouble multidimensionnel, mettant en jeu des structures cérébrales aussi bien limbiques, sous-limbiques que corticales. Elle est caractérisée par des anomalies fonctionnelles pouvant être étudiées en imagerie fonctionnelle, et structurales pouvant être analysée par des études post-mortem.

Des enregistrements au repos en IRMf ont mis en évidence une hyperactivation basale du CPF et CCA, avec des spécificités au niveau du CPF ventromédian, du CCAsg et du thalamus (Connolly et al., 2013; Greicius et al., 2007; Hamani et al., 2011; Helen S. Mayberg et al., 2005). En particulier, de nombreuses études ont désigné de manière constante le CCAsg ou BA25 comme impliqué dans la physiopathologie de la dépression (Lozano et al., 2008; H. S. Mayberg, 1997). Il serait lié aux symptômes de dysphorie, car il serait activé de manière transitoire chez les sujets sains en période de tristesse, et activé de manière chronique chez les patients dépressifs (Krishnan & Nestler, 2008). De manière intéressante, cette région répond aux traitements pharmacologiques par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs) et par stimulation cérébrale profonde (SCP) chez les sujets résistants aux antidépresseurs. Une étude pionnière a démontré qu'un traitement par SCP au niveau de BA25 réduisait les symptômes dépressifs, via une réduction de son activation ainsi que celle du thalamus et de régions préfrontales (Helen S. Mayberg et al., 2005). De la même façon, les traitements par ISRSs chez les patients répondant au traitement réduisent le métabolisme au niveau de BA25, confirmant son rôle clé dans la physiopathologie de la dépression (**Fig. 13**; Hamani et al., 2010).



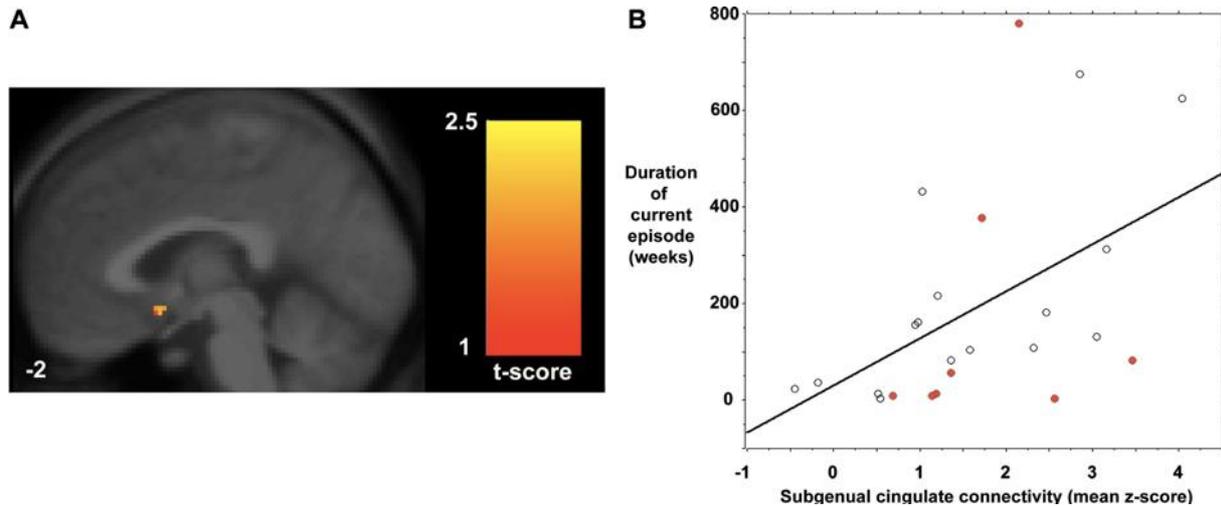
**Figure 13. Pattern d'activation du CCAsg (BA25) en réponse à divers traitements antidépresseurs.** Le métabolisme du glucose et le flux sanguin cérébral sont présentés en réponse à différents traitements antidépresseurs **A-B)** pharmacologiques, **C-E)** invasifs par stimulation, **F)** manipulation comportementale et **G)** manipulation des niveaux de sérotonine. **H)** Différence anatomique chez des sujets homozygotes pour l'allèle S du transporteur à la sérotonine et ceux porteurs de l'allèle L. **I)** Réduction (région rose) de la densité gliale chez des sujets déprimés comparés à des contrôles sains en post-mortem (Hamani et al., 2011).

Au niveau du lien entre intensité des symptômes dépressifs et activation neuronale, le niveau d'activation du CCAsg corrèle positivement avec les scores de dépression (Keedwell et al., 2009). Il a aussi été démontré que le niveau de désespoir était positivement corrélé avec le niveau d'activation au niveau du CCA ventral et de l'AI (Drevets, 2000; Z. Yao, Wang, Lu, Liu, & Teng, 2009). Des anomalies au niveau de l'activation insulaire ont aussi été relevées au cours de tâches d'interoception, où son activité est négativement corrélée à la sévérité des symptômes dépressifs (Avery et al., 2014). Cependant des résultats opposés ont été trouvés, montrant que son activité est élevée en réponse à des stimulus négatifs chez les patients déprimés ce qui reflèterait une sensibilité accrue généralisée envers les stimulus négatifs (Mottaghy et al., 2002; Sprengelmeyer et al., 2011). Une étude a néanmoins montré que l'altération du métabolisme de l'AI chez des sujets déprimés pouvait prédire la réponse à un traitement antidépresseur ou traitement par thérapie cognitive comportementale (McGrath et al., 2013). Au niveau structural, une réduction du volume neuronal du cortex insulaire antérieur a été relevé chez des sujets déprimés ou en rémission, pouvant être à l'origine des altérations

émotionnelles observées (Namkung et al., 2017; Takahashi et al., 2010). Cette structure pourrait donc constituer un biomarqueur permettant d'améliorer la prise en charge de la dépression.

Dans le contexte du stress social, des études en CBT chez des sujets déprimés a mis en évidence une activation accrue dans l'insula, amygdale et CPF ventrolatéral en réponse à l'exclusion sociale comparé à des sujets contrôles (Kumar et al., 2017; Silk et al., 2014). Cette réponse est aussi négativement corrélée aux scores d'estime de soi. L'insula aussi est impliquée dans le biais envers les émotions négatives étant donné que son activité après réception d'un stimuli émotionnel négatif est supérieure chez les sujets dépressifs que les sujets sains (Hamilton, Chen, & Gotlib, 2013; Hamilton et al., 2012). De manière intéressante une étude menée chez des adolescents non déprimés a montré que le niveau d'activation du CCAsg au cours d'une phase d'exclusion du CBT était positivement corrélé à l'apparition de symptômes dépressifs dans l'année qui a suivi (Masten et al., 2011). L'intensité d'activation du CCAsg dans un contexte de stress social pourrait donc mettre en évidence une prédisposition pour le développement de symptômes dépressifs et constituer un biomarqueur chez des sujets identifiés comme à risque pour la dépression.

D'autres altérations cette fois-ci à l'échelle des réseaux cérébraux et de la connectivité fonctionnelle ont été observées chez les patients souffrant de dépression. Un symptôme clé de la dépression est la rumination inadaptée, qui semblerait avoir pour origine un dysfonctionnement au niveau du réseau de mode par défaut DMN, impliqué dans les processus de référence à soi et intéroceptifs (Hamilton, Farmer, Fogelman, & Gotlib, 2015). On retrouve en effet chez les sujets dépressifs une augmentation anormale de la connectivité au sein de ce réseau (Kaiser, Andrews-Hanna, Wager, & Pizzagalli, 2015) et avec d'autres régions telles que le CCAsg et le thalamus (**Fig. 14** ; Berman et al., 2011; Cooney, Joormann, Eugène, Dennis, & Gotlib, 2010; Greicius et al., 2007; Hamilton, Farmer, Fogelman, & Gotlib, 2015; Nejad, Fossati, & Lemogne, 2013).



**Figure 14. Corrélation en la connectivité CCAsg-DMN et la durée de l'épisode dépressif.** Etude réalisée chez 24 patients, montrant que le niveau de connectivité CCAsg-DMN corrèle positivement avec la durée de l'épisode dépressif actuel (d'après Greicius et al. 2007).

Les différents patterns de connectivité des sous-divisions du CCA avec d'autres régions du cerveau ont aussi été examinés. Dans une étude étudiant la connectivité fonctionnelle chez des sujets déprimés, la réponse à un traitement par stimulation magnétique transcrânienne a été prédite par le niveau de connectivité du CCAsg en baseline (Liston et al., 2014). Les hauts niveaux de dépression sont associés avec une diminution de la connectivité entre le CCAsg et l'AI (Philippi, Motzkin, Pujara, & Koenigs, 2015; C. Wang et al., 2018). De plus, une plus grande connectivité a été observé entre le CCAsg et le PCC (faisant parti du DMN) ainsi qu'entre le CCAsg et le CPF dorsolatéral, validant les observations montrant une augmentation de la connectivité entre le CCAsg et le DMN dans les processus de rumination. L'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne au niveau du CPF dorsomédial réduit l'hyperconnectivité entre le CCAsg et certaines régions du DMN (CPF ventromédial et CCA pré-génual) (Liston et al., 2014). Ces altérations au niveau du DMN sont aussi retrouvées chez des sujets à risque de dépression dont un membre de leur famille au premier degré a déclaré au moins un épisode dépressif majeur (Posner et al., 2016).

Un autre réseau majeur altéré dans la physiopathologie de la dépression est le SN (Manoliu et al., 2013; Sheline et al., 2009) où une diminution du niveau d'activation fonctionnelle au niveau de l'AI, une des régions centrales du SN, a été observée. De plus, cette réduction a été négativement corrélée à la sévérité des symptômes dépressifs, et positivement à la réduction de connectivité entre le DMN et CEN (Manoliu et al., 2013). Étant donné le rôle important du SN dans le switch entre le DMN et le CEN, des dysfonctionnements dans sa

connectivité pourrait avoir des conséquences importantes notamment au niveau des troubles de la rumination, avec une balance penchant vers une augmentation de l'activité du DMN. Ceci entraînerait une réduction de l'attention portée sur des informations venant du monde extérieur et un focus accru sur ses états et pensées internes (Hamilton et al., 2011). De plus, d'autres altérations ont été observées dans des systèmes impliqués dans le contrôle cognitif et la régulation émotionnelle, pouvant expliquer les difficultés qu'ont les sujets dépressifs à réguler les niveaux d'humeur triste.

De manière cohérente avec les modifications de connectivité fonctionnelle, des anomalies structurales ont été observées chez les sujets déprimés, chez lesquels on retrouve une réduction globale de la myélinisation au niveau notamment du CCAsg et de l'insula comparé à des contrôles sains (Drevets, Savitz, & Trimble, 2008; Sacchet & Gotlib, 2017). Ces anomalies ont aussi été retrouvées chez des proches des patients déprimés. Par exemple, une étude réalisée chez des descendants de proches déprimés a montré une réduction de 28% de l'épaisseur corticale de l'hémisphère droit, et ce malgré l'absence d'histoire dépressive (Peterson et al., 2009). Ceci pourrait constituer un marqueur de vulnérabilité à développer des symptômes dépressifs.

## **4.2 Études animales**

Les modèles animaux de dépression nous permettent d'adopter une approche plus invasive afin d'étudier les corrélats neuronaux impliqués dans la dépression.

Au niveau de l'équivalent murin du CCAsg (le cortex infralimbique ou A25 ; Ongür & Price, 2000), une inactivation transitoire par infusion de muscimol, un agoniste des récepteurs GABA<sub>A</sub>, a réduit les comportements de type dépressifs chez le rat au cours du test de nage forcée (Slattery, Neumann, & Cryan, 2011). Des résultats similaires ont été obtenus lorsque l'activité de BA25 était modulée via une inhibition d'un transporteur du glutamate (Gasull-Camós, Tarrés-Gatius, Artigas, & Castañé, 2017), par SCP (Bambico et al., 2015; Hamani et al., 2010; Lim et al., 2015) ou par stimulation optogénétique (Covington et al., 2010; Fuchikami et al., 2015). Au niveau comportemental, cela s'est traduit par une réduction de la durée d'immobilité au cours du FST, de l'anhédonie observée dans le test de consommation de sucrose ainsi que des niveaux d'anxiété. Cette action de type antidépressive a aussi été observée dans une lignée de rats présentant un haut niveau d'anxiété et des symptômes de type dépressifs,

et à qui une infusion de muscimol a été administrée au niveau de A25 (Slattery et al., 2011). Ces résultats vont dans le sens de ceux démontrés chez l'humain où le traitement par SCP au niveau du CCAsg a une action antidépressive, et soulignent l'importance de cette région dans la physiopathologie de la dépression (Helen S. Mayberg et al., 2005).

Dans un modèle de dépression utilisant la défaite sociale, une analyse des niveaux d'ARNm c-fos, un marqueur d'activation neuronale, a révélé une augmentation de l'activation au niveau du CPF, cortex cingulaire et de l'amygdale comparé aux rats contrôles (Yu et al., 2011). Ces résultats sont cohérents avec l'élévation basale du métabolisme et de l'activation au niveau du CCAsg observés chez les patients déprimés. Le rôle de l'insula dans les phénotypes de type dépressifs chez le rongeur est moins étudié, cependant étant donné son implication dans la physiopathologie de la dépression chez l'humain, il serait intéressant d'étudier son rôle dans la réponse de type antidépressive.

## 5. Résumé

La dépression étant un trouble multidimensionnel, de nombreuses régions cérébrales sembleraient être impliquées dans sa neurobiologie. Il semblerait cependant que des régions clés soient aussi impliquées dans la régulation de la réponse au stress social, dont le CCAsg ou BA25 et l'AI. Le tableau ci-dessous résume les principales altérations comportementales et neuronales caractérisant la dépression unipolaire, avec une approche translationnelle soulignant les similitudes pouvant être retrouvées entre les modèles humains et rongeurs (**Tableau 7**).

**Tableau 7. Dépression - Résumé**

DEPRESSION UNIPOLAIRE / COMPORTEMENT DE TYPE DEPRESSIF			
MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES		ALTERATIONS NEUROPHYSIOLOGIQUES	
Humain	Rongeur	Humain	Rongeur
Ralentissement psychomoteur	Résignation accrue	Sérotonine et récepteurs à la sérotonine	Modèle d'altération transmission sérotoninergique
Anhédonie	Anhédonie	Inflammation	Inflammation
Anxiété	Anxiété	CPF <b>CCAsg</b>	CPF médian ( <b>cortex infralimbique</b> )
Évitement social Difficultés à créer et maintenir des liens sociaux	Retrait social	<b>Insula</b>	<b>Insula agranulaire</b>
Humeur dépressive Baisse de l'estime de soi Pensées morbides	Non mesurable	Connectivité CCAsg-DMN accrue Connectivité CCAsg-AI réduite	Amygdale



# III. PSYCHOPHARMACOLOGIE DE L'EXCLUSION SOCIALE

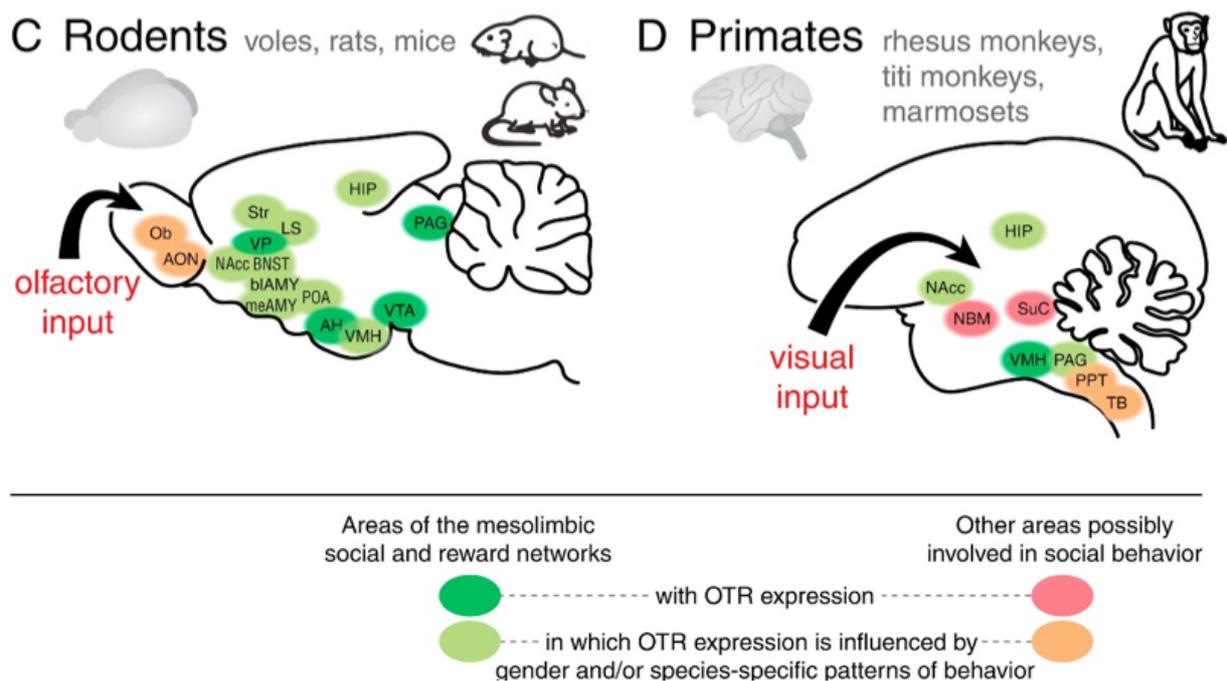
En complément des systèmes neuronaux et stratégies comportementales sollicitées dans le cadre des interactions sociales et de l'exclusion sociale, un lien existe entre les comportements sociaux et notre système neurobiologique. La mesure des modifications neurobiologiques notamment via l'étude des neurohormones impliquées dans la réponse et régulation de l'exclusion sociale nous apporte des réponses objectives sur les mécanismes de réponse physiologique de notre corps, ainsi que sur la possible origine des activations neuronales observées dans le cadre de l'exclusion. Dans ce chapitre nous allons présenter les études menées sur un neuropeptide en particulier, l'ocytocine (OT), en exposant les études réalisées chez le sujet sain, le sujet en situation pathologique toujours en prenant l'exemple de la dépression, et les études translationnelles chez le rongeur.

## 1. Ocytocine et processus affiliatifs

Ces dernières années l'OT, un neuropeptide produit par les neurones magnocellulaires des noyaux paraventriculaires et supraoptiques de l'hypothalamus, a été le sujet d'études poussées notamment dans le domaine des interactions sociales. Ce neuropeptide est présent chez tous les vertébrés et serait apparu très tôt dans l'évolution car la présence de peptides homologues de l'OT est avérée chez les invertébrés (Gimpl & Fahrenholz, 2001; Gruber, 2014; Knobloch & Grinevich, 2014). Il est sécrété de manière endocrine via libération vésiculaire au niveau de la glande pituitaire dans la circulation sanguine générale pour une action en périphérie, mais peut aussi agir au niveau central sur des régions cibles des projections hypothalamiques (Buijs, De Vries, Van Leeuwen, & Swaab, 1983). Les régions d'actions de l'OT sont liées à la distribution de ses récepteurs (OTR) et de leurs projections dans le cerveau. Peu d'études ont déterminé avec exactitude cette distribution cérébrale chez l'humain, cependant des études chez les primates non-humains ont pu mettre en évidence la présence de récepteurs au niveau de l'hippocampe, amygdale et CCA, des régions impliquées dans les processus sociaux (**Fig. 15** ; Grinevich, Knobloch-Bollmann, Eliava, Busnelli, & Chini, 2016). Cette molécule a été caractérisée comme impliquée dans les comportements maternels via son action stimulante sur

la lactation, mais aussi dans l'affiliation et les comportements pro-sociaux d'approche. Les OTR sont aussi présents au niveau de l'insula (Tribollet, Dubois-Dauphin, Dreifuss, Barberis, & Jard, 1992) ainsi que du CCA et de l'amygdale, une structure centrale connectée à l'insula et impliquée dans les comportements sociaux (Amaral, 2003; Boccia, Petrusz, Suzuki, Marson, & Pedersen, 2013).

Chez le rongeur, il y a une forte densité des OTR qui sont présents au niveau du CPF médian (Knobloch et al., 2012; Sabihi, Dong, Maurer, Post, & Leuner, 2017; Smeltzer, Curtis, Aragona, & Wang, 2006). On retrouve aussi des OTR au niveau de l'insula (Rogers-Carter et al., 2018) ainsi qu'au niveau du bulbe olfactif, voie d'entrée principale des stimuli sociaux chez les rongeurs (Grinevich et al., 2016). Les neurones ocytocinergiques projettent aussi au niveau du CPF médian et de l'insula (Knobloch et al., 2012; Marlin & Froemke, 2017; Mitre, Minder, Morina, Chao, & Froemke, 2018).



**Figure 15. Expression des OTR chez les rongeurs et les primates.** (d'après Grinevich et al. 2016)

Étant donné la répartition des OTR et la localisation des neurones sensibles à l'OT au niveau de régions impliquées dans la cognition sociale, nous allons dans ce chapitre présenter les modulations comportementales et neuronales de l'OT dans un contexte social chez l'humain ainsi que le modèle rongeur.

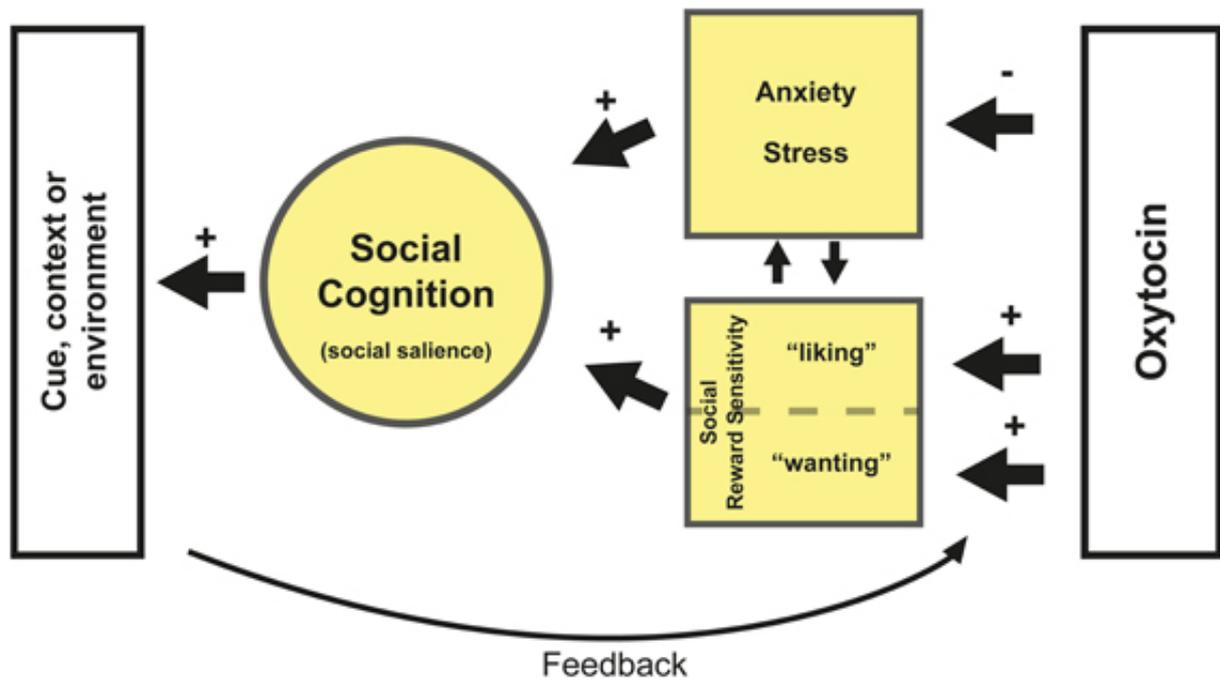
## 1.1 Ocytocine chez l'humain

### 1.1.1 Modulation comportementale

Dans le contexte des études en laboratoire des effets de l'OT, la voie d'administration privilégiée pour action centrale chez l'humain est intra-nasale (Born et al., 2002). En effet cette voie d'administration est non invasive et permet de délivrer des neuropeptides au niveau cérébral, démontré par mesure de la concentration de ces molécules dans le liquide céphalo-rachidien. L'administration d'OT module l'activation cérébrale ainsi que les comportements. Son action pro-sociale agirait de deux manière, avec d'une part une action anxiolytique de l'OT facilitant les comportements d'approche, et d'autre part une augmentation de la saillance et valeur gratifiante des stimulus sociaux (**Fig. 16** ; Bethlehem, Baron-Cohen, van Honk, Auyeung, & Bos, 2014; Grace, Rossell, Heinrichs, Kordsachia, & Labuschagne, 2018).

Chez l'humain, ce neuropeptide modifie la perception des visages émotionnels et augmente le niveau de confiance accordé à autrui (Kosfeld, Heinrichs, Zak, Fischbacher, & Fehr, 2005). Il aurait donc une action permettant d'augmenter la détection d'indices et stimuli sociaux pertinents et la régulation des signaux pro-sociaux ainsi que l'encodage de stimuli sociaux de valence positive (Guastella, Mitchell, & Dadds, 2008), favorisant donc la création et maintenance de relations sociales fortes (Bartz, Zaki, Bolger, & Ochsner, 2011). Des mécanismes d'action ont été proposés et impliquent, en réponse à un stimulus social, que l'activation du système ocytocinergique soit modulée par le système sérotoninergique. L'OT va à son tour moduler l'activité phasique dopaminergique au niveau de l'aire tegmentale ventrale. Cette cascade d'activation menant à la libération de dopamine va permettre non seulement d'associer l'interaction sociale à une récompense positive, mais aussi d'augmenter le niveau de saillance des indices sociaux dans le but de favoriser les comportements pro-sociaux (Bethlehem et al., 2014; Porcelli et al., 2018).

La présence d'OT faciliterait aussi les comportements d'approche sociale en ayant une action anxiolytique. En effet d'autres études ont mis en évidence une action similaire de l'OT, qui a favorisé les comportements d'approche versus ceux d'évitement.



**Figure 16. Potentiel modèle d'action de l'OT.** L'OT agirait au niveau de la cognition sociale et de manière pro-sociale via une potentielle action anxiolytique et une augmentation de la sensibilité à la récompense. Cette action concomitante augmenterait la sensibilité et la saillance sociale (d'après Bethlehem et al., 2014).

### 1.1.2 Corrélats neuronaux

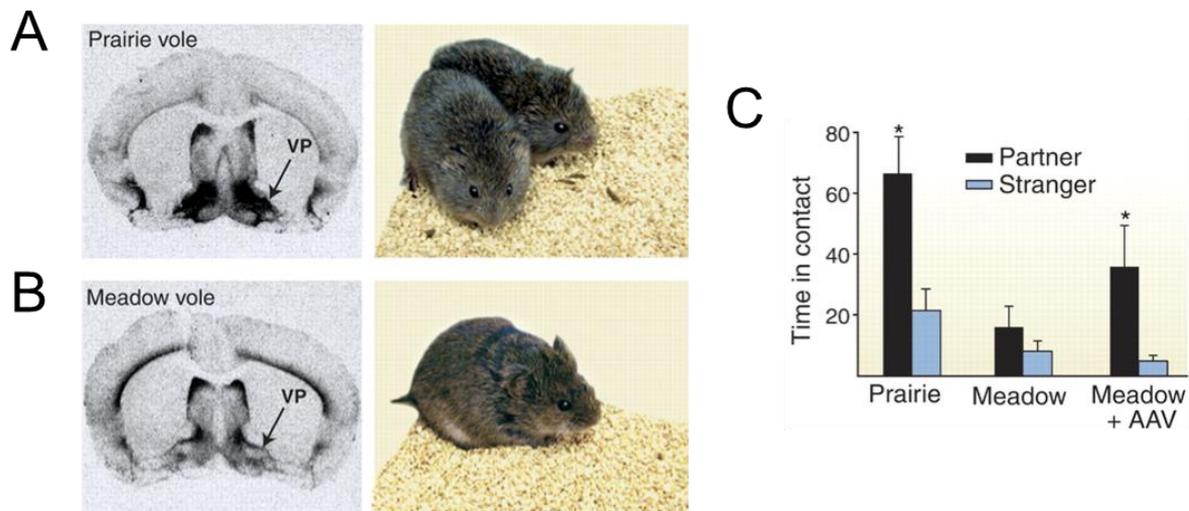
L'OT aurait une action sur l'activation de l'amygdale, sa présence favoriserait la reconnaissance sociale et réduirait l'attention sur les indices négatifs et potentiellement menaçant. Son administration augmenterait aussi la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et le CPF, pouvant expliquer ses effets pro-sociaux via une amélioration du contrôle cognitif et de la régulation émotionnelle (Sripada et al., 2013). Cette modulation de l'activation au niveau de l'amygdale contribuerait à l'action anxiolytique de l'OT (Bethlehem, van Honk, Auyeung, & Baron-Cohen, 2013; Labuschagne et al., 2010).

Au cours d'un paradigme mesurant les comportements d'approche et d'évitement, l'administration intra-nasale d'OT a favorisé les comportements d'approche en réponse à un stimulus social comparé aux sujets ayant reçu un placebo. De manière intéressante, ce comportement d'approche a été associé à une réduction de l'activation insulaire (S. Yao et al., 2018). Les auteurs proposent que cette déactivation permettrait de réduire les interférences permettant aux sujets de focaliser leur attention sur le stimulus social. A l'inverse, d'autres auteurs proposent que l'OT aurait une action pro-sociale après exposition à un stimulus

émotionnel via une augmentation de la réponse neuronale au niveau de l'insula et d'autres régions comme le CCAsg et cortex orbitofrontal (Mottolese, Redouté, Costes, Bars, & Sirigu, 2014). Les effets observés de l'OT sur l'activation insulaire et du CCA valideraient l'hypothèse d'une action de l'OT sur la saillance des indices environnementaux pertinents.

## 1.2 Ocytocine chez le rongeur

Des études chez le rongeur ont mis en évidence un rôle de l'OT dans les comportements maternels mais aussi affiliatifs. Une première étude conduite a mis en évidence le rôle de l'administration centrale d'OT exogène dans la création de liens maternels chez des rates nullipares (Pedersen & Prange, 1979). Une autre étude pionnière a mis en évidence son rôle dans la création de couples, où la répartition des OTR a été étudiée chez deux espèces de campagnols : une monogame vivant dans les prairies et une polygame vivant dans les champs (J. R. Williams, Insel, Harbaugh, & Carter, 1994; Young & Wang, 2004). Les deux espèces ont la même répartition d'OTR au niveau du CPF, cependant la différence apparaît au niveau de la répartition dans le noyau accumbens et le noyau caudé du putamen, deux régions impliquées dans les processus affiliatifs (**Fig. 17A et 17B**). L'espèce monogame a une préférence significative pour initier des interactions sociales avec son partenaire, alors que les campagnols polygames ne présentent aucune préférence entre un partenaire et un inconnu (**Fig. 17C**). Le niveau d'expression des OTR serait aussi associé à différents comportements maternels chez le rat (Francis, Champagne, & Meaney, 2000). De plus, l'administration centrale d'OT chez le rat augmente la durée et quantité d'interactions sociales, validant son implication dans les processus affiliatifs (Witt, Winslow, & Insel, 1992).



**Figure 17. Neurobiologie de l'attachement chez le campagnol.** Localisation des récepteurs à l'OT chez deux espèces de campagnols **A)** monogame et **B)** polygame. **C)** Représentation graphique du temps de contact social chez ces deux espèces (d'après Donaldson & Young, 2008).

L'OT est aussi impliqué dans les processus de cognition sociale et notamment la mémoire sociale, qui est requise pour le maintien de liens sociaux forts (Lukas & Neumann, 2013). L'administration intra-cérébro-ventriculaire (ICV) d'OT à des doses physiologiques augmente la mémoire sociale des rats, qui se traduit par une durée d'exploration réduite à la deuxième exposition dans un test de reconnaissance sociale (Benelli et al., 1995). À l'inverse, l'inactivation des OTR chez des souris KO ou par injection d'un antagoniste de ces récepteurs entraîne l'apparition de déficits de reconnaissance sociale ainsi qu'un temps d'exploration réduit dans un test de sociabilité (Lukas et al., 2011). Au cours d'un test de préférence sociale, le blocage des OTR inhibe la préférence pour la nouveauté sociale, et l'administration d'OT exogène la rétablit chez des rats pré-exposés à un protocole de défaite sociale (Lukas et al., 2011; Pobbe et al., 2012; Rogers-Carter et al., 2018). L'OT jouerait donc un rôle central dans la création et le maintien de liens sociaux.

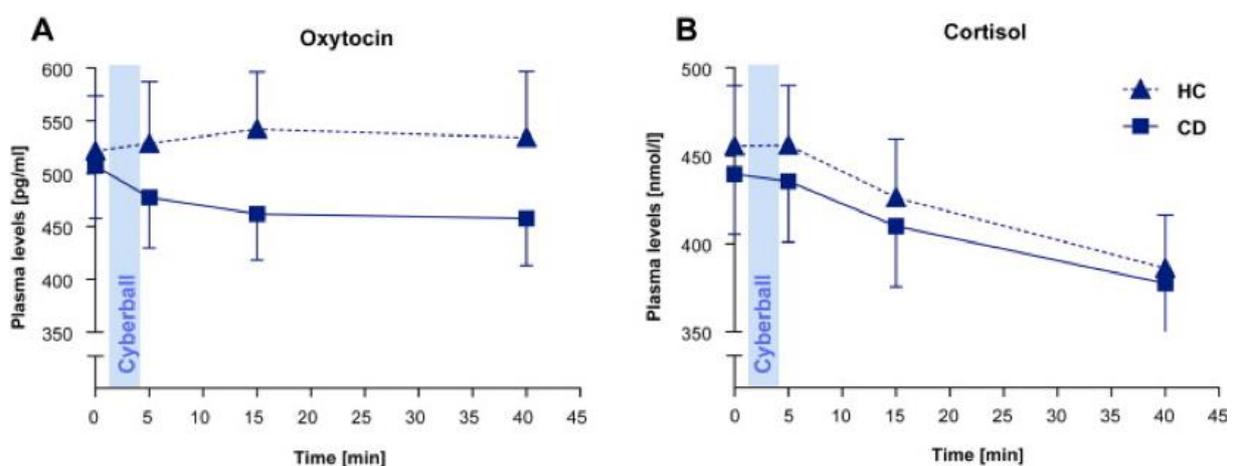
## 2. Stress social et dépression

L'OT semble jouer un rôle important dans la réponse au stress notamment social, ainsi que dans les troubles de nature affective tels que la dépression (McQuaid, McInnis, Abizaid, & Anisman, 2014).

## 2.1 Chez l'humain

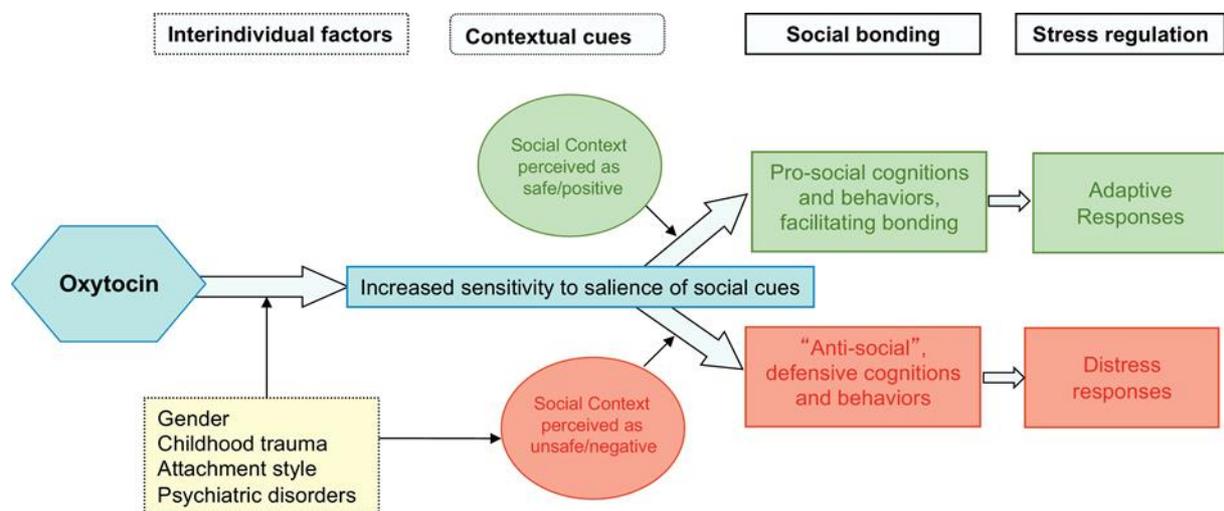
Lors de situations de stress psychosocial aigu, des études ont démontré que recevoir un support social réduit les niveaux de cortisol plasmatique ainsi que les niveaux de détresse rapportés (Kirschbaum, Klauer, Filipp, & Hellhammer, 1995). De manière intéressante, cet effet bénéfique serait potentialisé par l'administration intra-nasale d'OT (Heinrichs, Baumgartner, Kirschbaum, & Ehler, 2003). Dans un paradigme mettant des couples en situation de conflit, l'administration d'OT a augmenté les comportements d'approche positifs en favorisant la communication, et réduit les concentrations salivaires de cortisol (Ditzen et al., 2009; Linnen, Ellenbogen, Cardoso, & Jooper, 2012).

Dans le cadre de pathologies affectives telles que la dépression, les concentrations plasmatiques basales en OT sont plus faibles chez les patients déprimés que chez des sujets contrôles (Frasch, Zetsche, Steiger, & Jirikowski, 1995; Yuen et al., 2014). Une étude CBT comparant les niveaux d'OT et de cortisol après exposition à une exclusion sociale a mis en évidence que si les niveaux de cortisol étaient réduits de manière similaires chez les deux groupes, les sujets dépressifs avaient un niveau d'OT significativement réduit et maintenu au cours des 40 minutes suivant l'exclusion comparé aux contrôles sains, malgré des niveaux similaires de concentration plasmatique en cortisol (**Fig. 18**; Andrea Jobst et al., 2015). Ceci pourrait en partie expliquer les difficultés qu'ont les sujets dépressifs à réguler leur réponse comportementale au stress et le possible retrait social faisant suite à un stress aigu.



**Figure 18. Concentrations plasmatiques en OT et cortisol après exclusion sociale.** Les sujets sains (healthy control, HC) et dépressifs (chronic depression, CD) ont réalisé une session d'exclusion au cours du CBT et leurs niveaux plasmatiques **A**) d'OT et **B**) de cortisol ont été quantifiés au cours du temps (d'après Jobst et al. 2015).

Cependant, des résultats contradictoires ont été observés concernant l'effet de l'administration intranasale d'OT sur les symptômes dépressifs. Certains reportent une amélioration des symptômes (Scantamburlo, Anseau, Geenen, & Legros, 2011) et une réduction du biais attentionnel négatif (Ellenbogen, Linnen, Grumet, Cardoso, & Joober, 2012), alors que d'autres ont observé une augmentation de l'humeur triste et donc une aggravation des symptômes (Mah, Van Ijzendoorn, Smith, & Bakermans-Kranenburg, 2013). Chez l'humain, il n'y a donc pas encore de preuves de l'efficacité de l'administration d'OT dans le traitement de la dépression. Une explication possible est que l'OT améliore la saillance des stimulus sociaux, indépendamment de leur valence (Olf et al., 2013). De ce fait, chez des personnes ayant un biais attentionnel vers des stimulus négatifs tels que les patients souffrant de dépression, l'administration d'OT pourrait aggraver ce biais négatif et donc aggraver les symptômes (**Fig. 19**). Malgré ces disparités, l'effet pro-social et anxiolytique de l'OT pourrait cependant prévenir l'apparition de symptômes dépressifs chez des sujets à risque. Le niveau basal plasmatique d'OT et le rebond d'OT en réponse à une situation sociale stressante chez des patients déprimés chroniques pourraient de plus constituer un marqueur prédictif de la réponse à la psychothérapie, où de bas niveaux d'OT plasmatique corréleraient avec une réponse réduite aux traitements, illustré par les scores de BDI-II (Beck Depression Inventory-II) (A. Jobst et al., 2018).



**Figure 19. Hypothèse de mécanisme d'action de l'OT.** L'effet pro-social ou anti-social de l'OT serait modulé par le contexte social (d'après Olf et al. 2013).

## 2.2 Chez le rongeur

De manière similaire aux études menées chez l'humain, l'OT est impliqué dans la réponse au stress chez le rongeur. Sa concentration centrale et périphérique est plus élevée après exposition à une situation stressante, ce qui a été mis en évidence en utilisant des paradigmes tels que le stress de contention (Danevova, Kvetnansky, & Jezova, 2013). Par exemple, l'exposition à une situation de stress comme une secousse stressante active les neurones à l'OT localisés dans le noyau paraventriculaire et augmente la concentration plasmatique en corticostérone (Amico, Cai, & Vollmer, 2008; Hashiguchi, Ye, Morris, & Alexander, 1997; Li et al., 2016). De plus, en situation de stress, l'administration d'OT exogène ou la stimulation du système OT endogène chez des rates allaitantes réduit l'activité de l'axe HPA (Walker et al., 2004; Windle et al., 2004). Les mêmes effets sont retrouvés lorsque les animaux sont exposés à un stress social tel que la défaite sociale, où une seule exposition augmente la libération d'OT (Ebner, Wotjak, Landgraf, & Engelmann, 2000)

Les manipulations des récepteurs à l'OT via leur inhibition chez le rat par ICV augmente l'activité de l'axe HPA (Amico et al., 2008; I. D. Neumann, Wigger, Torner, Holsboer, & Landgraf, 2000; Inga D Neumann, Krömer, Toschi, & Ebner, 2000). La libération d'OT centrale et périphérique aurait donc une potentielle action rétrograde sur l'axe HPA en réduisant la production de corticostérone et permettant une action anxiolytique (Inga D Neumann et al., 2000; Uvnäs-Moberg, Björkstrand, Hillegaard, & Ahlenius, 1999; Uvnäs-Moberg & Petersson, 2005; Wotjak et al., 1998). Cette action pourrait passer par la stimulation du système sérotoninergique via l'activation des OTR au niveau de neurones sérotoninergiques (Yoshida et al., 2009). Tout comme chez l'humain, lorsque les rongeurs sont, au cours d'un épisode stressant, mis en présence d'un individu connu, cette présence sociale atténuerait les effets négatifs du stress (Donovan, Liu, & Wang, 2018). Le système ocytocinergique serait impliqué dans ce phénomène de « tampon social » permettant de réduire les niveaux de stress, et pourrait aussi avoir une action dans la dépression où l'exposition chronique à un stress constitue un facteur de risque établi (Slattery & Neumann, 2010). En effet, l'administration périphérique d'OT par injection intrapéritonéale ou centrale par ICV chez des souris ayant un phénotype de type dépressif aurait une action de type antidépresseur, illustrée par une réduction de la durée totale d'immobilité au cours du test de nage forcée (Arletti & Bertolini, 1987; Slattery & Neumann, 2010). La stimulation du système sérotoninergique aurait aussi des effets antidépresseurs, mimant le mécanisme d'action des ISRSs.

Au niveau des zones d'action chez le rongeur, l'OT aurait un effet anxiolytique après administration au niveau du cortex prélimbique mais pas au niveau de l'infralimbique ou A25 (Sabihi, Durosko, Dong, & Leuner, 2014). En conclusion l'OT constituerait une potentielle cible thérapeutique pour le traitement des affections caractérisées par des déficits sociaux, comme dans l'anxiété, l'autisme ou encore la dépression (MacDonald & Feifel, 2013).

### 3. Résumé

Un résumé des effets de l'OT sur le comportement et la neurophysiologie est décrit dans le tableau ci-dessous (**Tableau 8**).

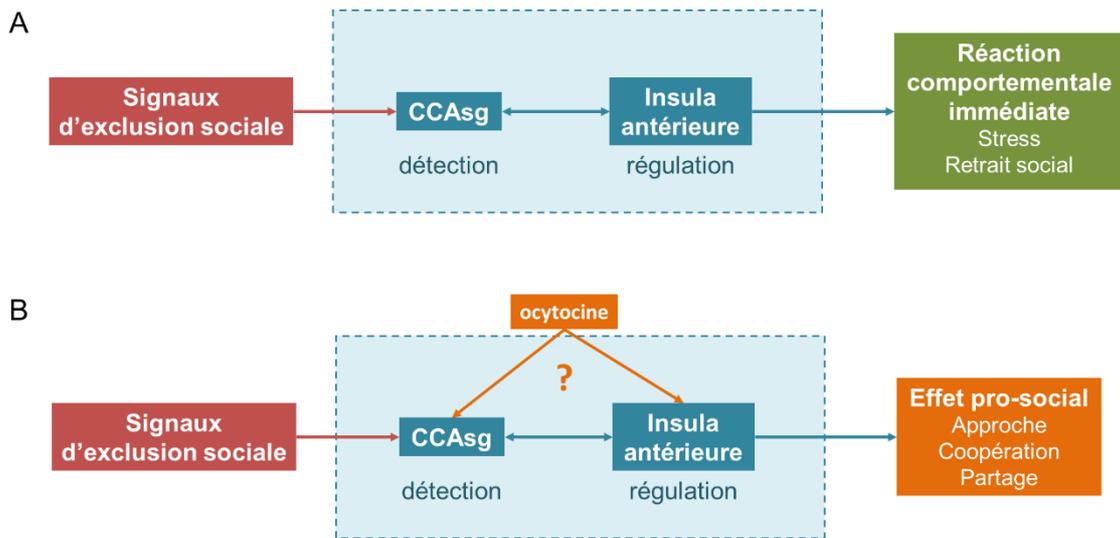
**Tableau 8. OT et interactions sociales - Résumé**

OCYTOCINE ET INTERACTIONS SOCIALES			
MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES		ALTERATIONS NEUROPHYSIOLOGIQUES	
Humain	Rongeur	Humain	Rongeur
Comportements maternels	Comportements maternels	Module la réponse au stress	Modulation de l'axe HPA
Affiliation	Affiliation	CCAsg Cortex orbitofrontal	CPF médian
Comportements pro-sociaux : Augmentation de la saillance des stimulus sociaux Valeur positive des stimulus sociaux	Comportements pro-sociaux : Augmentation de la mémoire sociale Augmentation du temps d'exploration	Insula	
Action anxiolytique	Action anxiolytique		

## IV. OBJECTIFS DE LA THESE

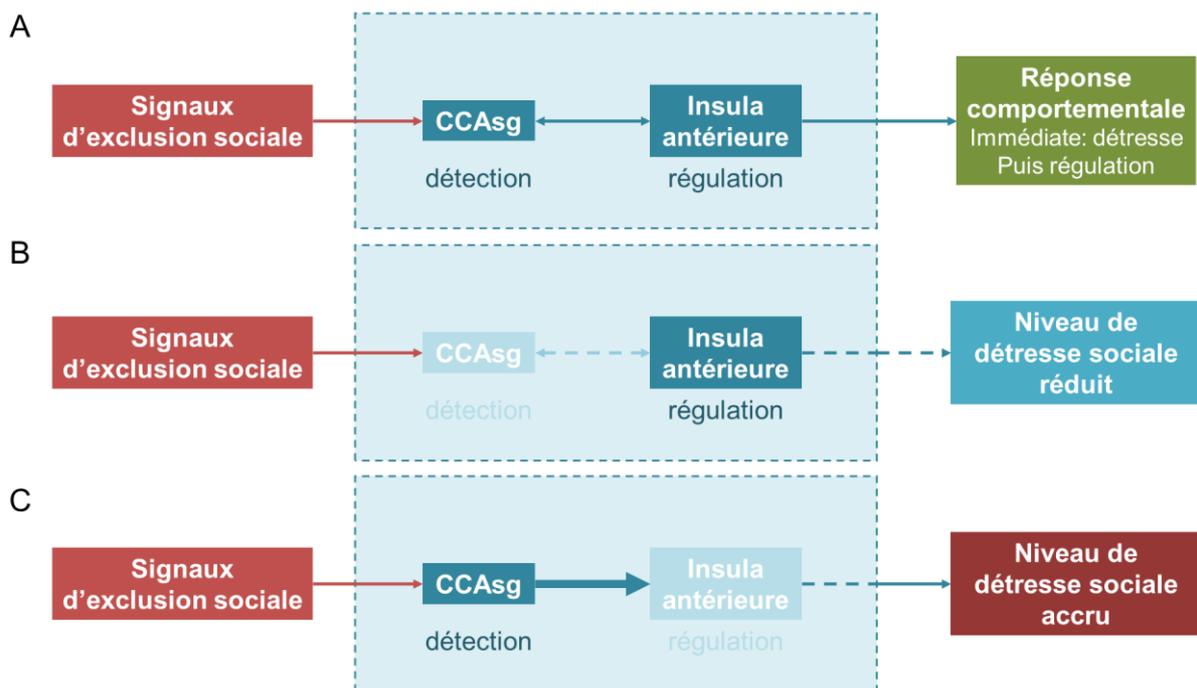
Chez l'humain, l'exclusion sociale constitue une forme de stress social auquel nous sommes régulièrement exposés de manière plus ou moins intense. A court terme, l'exposition à une exclusion sociale élicite des réactions comportementales et émotionnelles immédiates de valence négative. Elles prennent la forme d'une augmentation du niveau de détresse émotionnelle, des niveaux d'anxiété et d'une diminution du niveau de nos besoins fondamentaux tels que le besoin d'appartenance. A moyen et long terme, l'exclusion sociale peut favoriser l'apparition de symptômes dépressifs, qui vont être notamment caractérisés par des déficits en interactions sociales. Au niveau comportemental, l'exclusion sociale peut mener à une réaction pro-sociale permettant de recréer des liens sociaux forts et satisfaire notre besoin fondamental d'appartenance. A l'inverse, des comportements antisociaux et même d'agression peuvent être observés après avoir été exclu. Un des médiateurs de cette réponse comportementale serait l'OT, un neuropeptide permettant, en fonction du contexte social, d'adapter notre réponse comportementale. Au niveau neuronal, l'implication du CCAsg et de l'AI, deux cibles de l'OT ainsi que de traitements antidépressifs, a été établie dans de nombreuses études explorant la régulation émotionnelle suite à un rejet.

Nous faisons ici l'hypothèse que la détection et la régulation des réponses socio-émotionnelles suite à une exposition à un stress social serait sous-tendue par une circuiterie mettant en jeu l'AI ainsi que le CCAsg. Les indices et stimuli sociaux entraîneraient dans un premier temps l'activation du CCAsg. Le CCAsg serait impliqué dans la détection des indices d'exclusion sociale et dans une réponse immédiate qui serait associée à un niveau de détresse rapportée élevé (**Fig. 20A**). En situation non pathologique, cette réponse immédiate serait suivie dans une phase plus tardive par une régulation émotionnelle mettant en jeu l'AI. L'administration périphérique d'OT exogène modulerait l'activation du CCAsg et de l'insula, favorisant une réponse pro-sociale dans un contexte social donné (**Fig. 20B**).



**Figure 20. Article 2 – Expérience 1: hypothèses de travail.** A) En situation non pathologique, l'exclusion sociale élicite des réponses comportementales immédiates telles qu'une détresse élevée, qui seront régulées après intervention de l'insula. B) L'OT, par une modulation de l'activation insulaire et du CCAsg favoriserait une réponse comportementale pro-sociale en augmentant la saillance et valeur hédonique des signaux sociaux.

Nous pouvons donc supposer qu'en l'absence de détection des signaux d'exclusion via inactivation du CCAsg, les individus auraient un niveau de détresse sociale réduit (Fig. 21B). A l'inverse, une absence de régulation émotionnelle au niveau de l'insula mènerait à une augmentation de ce niveau de détresse en sortie comportementale, pouvant s'exprimer sous la forme d'anxiété élevée ou de comportements de type dépressifs plus importants (Fig. 21C).



**Figure 21. Article 2 – Expérience 2 : hypothèses de travail.** **A)** En situation non pathologique, les signaux d'exclusion sociale seraient détectés par le CCAsg puis régulés par l'AI, afin d'apporter une réponse comportementale adaptée. **B)** En absence de détection de ces signaux, la sensibilité à l'exclusion sociale serait réduite. **C)** A l'inverse, en absence de régulation de ces signaux, la sensibilité à l'exclusion sociale serait augmentée.

Afin de tester ces hypothèses, nous avons fait le choix d'utiliser le rat comme modèle animal. La détection et régulation des comportements socio-émotionnels chez les rongeurs se ferait via une circuiterie similaire mettant en jeu l'insula agranulaire (AI, homologue murin de l'insula antérieure AI) et une subdivision du CPF médian, le cortex infralimbique (A25, homologue murin du CCAsg) ainsi qu'une modulation par l'OT.

Nous avons dans un premier temps travaillé au développement d'une nouvelle tâche d'exclusion sociale chez le rat, répondant en partie aux limites des paradigmes actuels. Cette tâche a ensuite été utilisée dans un contexte expérimental afin d'étudier dans un premier temps les conséquences de l'exclusion sociale et de l'administration périphérique d'OT sur les comportements sociaux et la réponse neuronale au niveau de A25 et de l'AI. Enfin, nous nous sommes intéressés dans un second temps à l'impact de l'exclusion sociale et de lésions discrètes au niveau de A25 et de l'AI sur la réponse affective.

Le protocole de la tâche d'exclusion sociale ainsi que les résultats des données expérimentales ont chacun été inclus dans un manuscrit soumis ou prochainement soumis à publication.



## CHAPITRE 2 – TRAVAUX EXPERIMENTAUX



# I. DEVELOPPEMENT D'UNE TACHE D'EXCLUSION SOCIALE CHEZ LE RAT

## 1. Objectifs

L'étude des processus et corrélats neuronaux impliqués dans l'exclusion sociale chez le rongeur est complexe dû à la nature subjective du ressenti d'exclusion. Certains paradigmes ont été développés comme décrits précédemment, mais souffrent de certaines limitations dont la validité écologique et l'utilisation de rats de la même lignée ou de lignées différentes. Afin d'adresser ces problèmes, nous avons au cours de cette thèse développé une tâche d'exclusion sociale chez le rat, le rat-Cyberball (rCBT) inspirée de la tâche du Cyberball chez l'humain et basée sur du conditionnement opérant. Elle a été développée en plusieurs étapes permettant d'aboutir à une version finale optimisée. Cette tâche a été utilisée dans un travail expérimental dans le but d'étudier les corrélats neuronaux et les conséquences socio-affectives du stress social.

## 2. Méthodologie

### 2.1 Sujets



**Figure 22. Photographie d'un rat Lister Hooded.** Cette lignée est idéale pour sa docilité et la plupart des tests comportementaux (d'après Clemens et al. 2013).

Nous avons fait le choix d'utiliser un modèle rongeur, et en particulier le rat. Le rCBT qui va être décrit ci-dessous requiert des capacités cognitives de haut niveau, étant plus facilement et plus rapidement assimilées par les rats que les souris. De plus, les systèmes physiologiques impliqués dans les processus de mémorisation et d'apprentissage ont longuement été étudiés et décrits chez le rat dans la littérature (Iannaccone & Jacob, 2009). Comparés aux souris, les rats ont des performances plus stables dans le temps ainsi qu'un apprentissage plus rapide. Ils sont aussi plus adaptés dans les tâches impliquant de la cognition sociale telles que celles d'interactions sociales. Il a en effet été montré que la nature

stimulante et gratifiante des interactions sociales avait moins de valeur chez les souris que les rats (Ellenbroek & Youn, 2016). En complément du choix du modèle rat, nous avons choisi des rats pigmentés dits « *hooded* » et en particulier la lignée Lister Hooded (**Fig. 22** ; Charles River, UK). En effet contrairement aux lignées albinos, les rats *hooded* ont une meilleure acuité visuelle et sont dotés d'une très bonne intelligence, des qualités nécessaires pour l'apprentissage de tâche cognitives basées notamment sur du conditionnement opérant (L. E. Clemens, Jansson, Portal, Riess, & Nguyen, 2014).

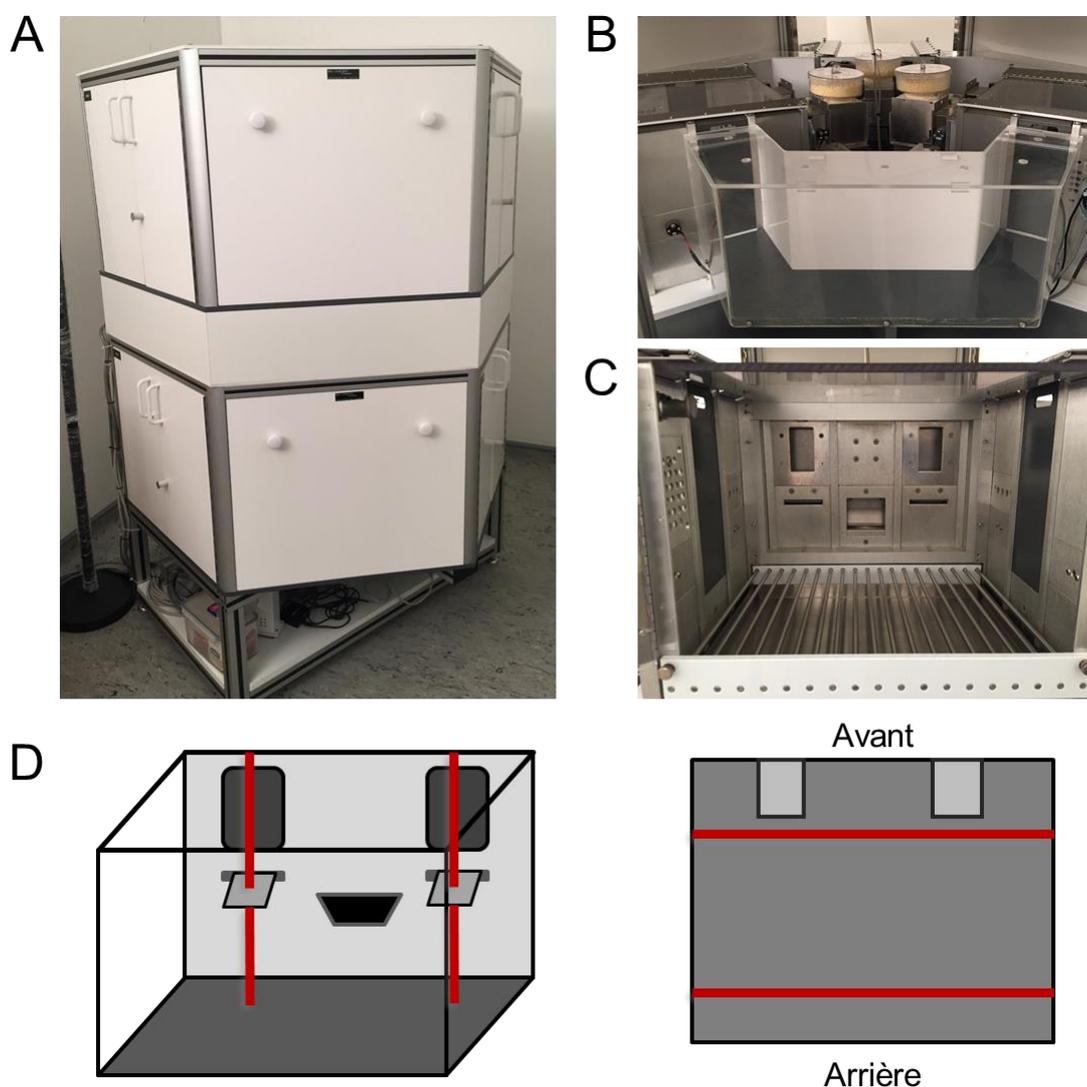
Deux lots de chacun 12 rats mâles de la lignée Lister Hooded (Charles River, UK) ont été utilisés pour cette étude. Les animaux ont été reçus âgés de 5 semaines (P35) et pesant entre 177 et 230g. Ils ont été répartis par paire dans des cages d'hébergement localisées dans l'animalerie de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière. La nourriture et l'eau étaient disponibles *ad libitum*, et la pièce d'hébergement était maintenue à une température ambiante de 21°C avec un taux d'humidité de 22%. Dans un groupe de rats, une restriction alimentaire temporaire a été mise en place afin de les maintenir à 85% de leur poids initial. Les rats étaient nourris 1h après la fin des manipulations expérimentales sur une base de 5g de nourriture/jour par 100g de poids corporel. L'animalerie était soumise à un cycle jour/nuit de 12 :12, avec les lumières allumées de 8h00 à 20h00. Après une semaine d'acclimatation à l'animalerie, les rats ont été manipulés et pesés quotidiennement une semaine avant le début des expérimentations afin de les familiariser à la manipulation expérimentale et à l'expérimentateur. Les expériences ont été réalisées entre P50 et P200, 6 jours sur 7 entre 9h00 et 17h00. Les expériences ont été réalisées en accord avec la directive européenne 86/609/EEC et le comité d'éthique animale français (protocole 02104.01).

## **2.2 Conditionnement opérant – tâche de rCBT**

### **2.2.1 Dispositif de rCBT**

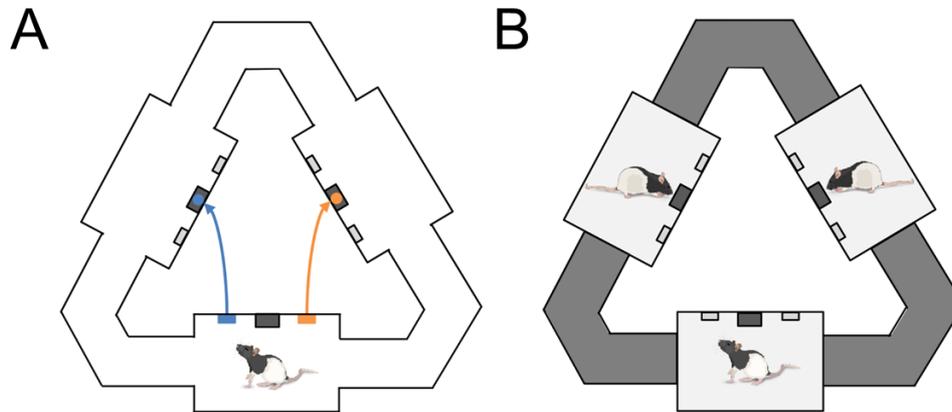
Afin d'étudier les corrélats neuronaux et comportementaux impliqués dans les processus d'exclusion sociale, nous avons développé une nouvelle tâche comportementale basée sur du conditionnement opérant. Deux dispositifs dits de rCBT ont été construits et utilisés (**Fig. 23A** ; Med Associates Inc., Bio-Concept Scientific). Chaque dispositif est constitué de trois boîtes de conditionnement opérant (25 x 25 x 32 cm) localisées dans un compartiment les isolant des sons et de la lumière extérieure. Chaque boîte opérante possède deux ouvertures latérales

permettant de communiquer avec les boîtes adjacentes via des couloirs en Plexiglas (**Fig. 23B**). Ces ouvertures peuvent être manuellement ouvertes ou fermées grâce à l'utilisation de guillotines en plastique, ce qui permet de moduler l'espace en différentes configurations expérimentales (**Fig. 24**). A l'intérieur, deux leviers rétractables sont localisés de part et d'autre d'une mangeoire dans lequel une récompense alimentaire peut être délivrée, chacun surmontés par deux fenêtres pouvant être ouvertes afin de permettre aux animaux d'avoir un visuel sur les deux autres boîtes (**Fig. 23C**). Des faisceaux lasers sont présents au niveau des deux leviers ainsi qu'à l'avant et à l'arrière de chaque boîte, ce qui permet de pouvoir connaître la position des rats au cours du rCBT (**Fig. 23D**).



**Figure 23. Dispositif de rCBT.** **A)** Deux dispositifs de rCBT ont été utilisés. Chaque rCBT est localisé dans un cubicule l'isolant de la lumière et bruits extérieurs. **B)** Les trois boîtes de conditionnement opérant sont reliées par des couloirs en Plexiglass. **C)** Intérieur d'une boîte de conditionnement opérant en configuration fermée. Chaque boîte contient deux leviers rétractables localisés de part et d'autre d'une mangeoire pouvant être illuminé. Au-dessus de chaque levier se trouvent une fenêtre pouvant être ouverte ou fermée. **D)** Localisation des faisceaux lasers dans la boîte de conditionnement opérant.

Chaque boîte est reliée à une interface connectée à un PC, permettant de contrôler les inputs et outputs du dispositif et de recueillir les données expérimentales grâce au logiciel Med-PC IV (Med Associates Inc.).



**Figure 24. Configurations du rCBT. A)** Configuration ouverte (apprentissage). Les rats doivent apprendre à associer l'appui sur un levier à la délivrance d'une récompense alimentaire dans la boîte localisée du même côté. **B)** Configuration fermée (test). Au cours du test, les rats s'envoient tour à tour des récompenses alimentaires.

### **2.2.2 Récompense alimentaire**

La tâche est basée sur du conditionnement opérant par renforcement positif. Des pellets de sucroses aromatisées à la banane (45mg, Dustless Precision Pellets®, Bio-Serv®) ont été utilisées comme récompense et renforcement positif. Avant de débiter le conditionnement, les animaux ont été pré-exposés aux pellets dans leur cage d'hébergement afin d'éviter l'effet de nouveauté.

### **2.2.3 Programmation de la tâche**

Les différents programmes ont été codés en MedState Notation, et les programmes ont été lancés et contrôlés sur le logiciel Med-PC IV (Med Associates Inc.) (**Annexes 2-9**).

## **2.2.4 Phase d'apprentissage : conditionnement opérant**

Le rCBT est basé sur le principe du conditionnement opérant par renforcement positif, où la délivrance de la récompense alimentaire (pellet de sucrose) va permettre d'augmenter la probabilité d'apparition du comportement recherché.

Durant l'apprentissage, les rats vont passer par un total de 7 programmes d'apprentissage, permettant d'augmenter de manière progressive la complexité de la tâche et d'améliorer leurs performances en termes de rapidité. L'entraînement a eu lieu 1 fois par jour, entre 9h00 et 17h00, cinq ou six jours sur sept. Toutes les phases d'apprentissage ont eu lieu individuellement, dans le rCBT en configuration ouverte (**Fig 24A**). Les rats ont été habitués au dispositif de rat-CBT avant de lancer la phase d'apprentissage. Ils ont été individuellement placés dans le dispositif en configuration ouverte sans aucun autre stimulus durant 20min 24h avant le début du conditionnement opérant.

### **a) Version 1**

Objectif : présence de leviers non opérants pour voir si les rats expriment un besoin d'inclusion sociale via appui sur ces leviers lorsqu'ils sont exclus (**Tableau 1**).

#### **Programme 0**

Dans une première phase permettant d'associer les mangeoires à la délivrance de renforcement positif, 5 pellets de sucrose ont été placés dans chaque mangeoire illuminés. Les rats ont été exposés à un total de 15 renforcements durant une période de 20 min. L'habituation était validée lorsque la totalité des renforcements avait été consommés.

#### **Programmes 1 à 5**

Au cours de ces phases d'apprentissage, les rats devaient apprendre la tâche avec des temps impartis de plus en plus restrictifs.

Chaque boîte contient 2 leviers rétractables, qui peuvent être « opérants » ou « non opérants » en fonction de leur localisation dans une boîte opérante ou non opérante, respectivement.

Au début d'un essai, la lumière d'une boîte s'allume, la désignant comme « opérante », et les leviers des deux autres boîtes dites « non-opérantes » sortent. L'appui sur un de ces leviers n'a pas de répercussion durant l'essai. Après un délai défini (colonne « décalage »), les leviers

de la boîte opérante sortent et le rat doit appuyer sur un des deux leviers opérants avant la fin du délai imparti. L'appui va entraîner une séquence d'évènements simultanés :

- La lumière de boîte s'éteint
- Les leviers des trois boîtes se rétractent
- Un son spécifique à la boîte opérante est émis dans l'ensemble du dispositif
- La mangeoire de la boîte réceptrice s'illumine et un renforcement y est délivré

Au bout d'un temps défini, la mangeoire s'éteint et un temps inter-essai (ITI) débute. Si le rat récupère la récompense avant la fin du ITI, l'essai est validé. Sinon, il s'agit d'une omission.

Les programmes varient en fonction des délais qui sont de plus en plus courts, afin de pousser les rats à être de plus en plus rapides. A la fin de l'entraînement, chaque rat doit avoir assimilé que les leviers délivrant une récompense sont ceux situés dans la boîte opérante, et que l'appui sur un de ces deux leviers va envoyer cette récompense dans la boîte réceptrice localisée du même côté que le levier.

Tableau 9. Version 1 des programmes du rCBT.

Phase d'apprentissage	Boite opérante (n°)	Durée des stimuli (sec)						ITI	Critères de validation
		Leviers			Récupération du renforcement	Lumière de boîte			
		Opérants	Non opérants	Décalage					
0					∞			15 pellets consommées	
1	aléatoire	20	30	10	20	30	10	≥ 20 essais validés	
2	aléatoire	13	20	7	15	20	10	≥ 30 essais validés	
3	aléatoire	10	15	5	10	15	10	≥ 40 essais validés	
4	aléatoire	6	10	4	10	10	5	≤ 5 % omission ≥ 5 essais validés	
5	aléatoire	1	5	4	5	5	5	≤ 5 % omission ≥ 60 essais validés	

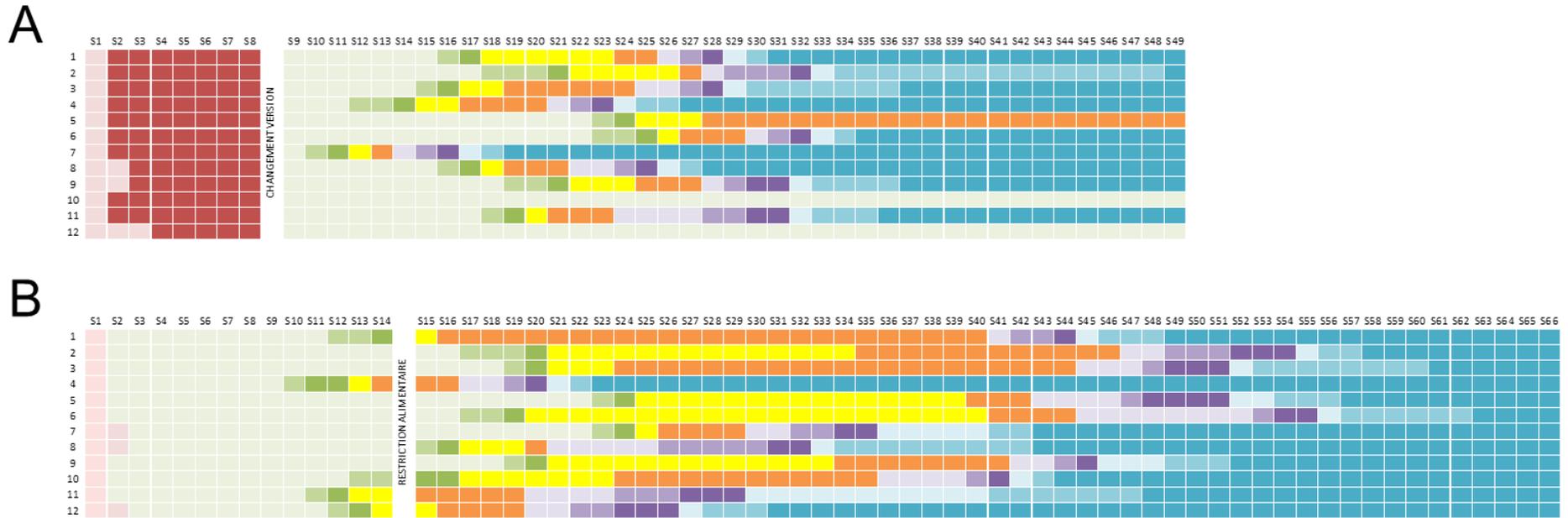
## **b) Version 2**

La première version du rCBT n'était pas optimale car les rats restaient coincés à l'étape 1 de l'apprentissage. Une des raisons est la quantité d'informations que les rats devaient intégrer. Afin de remédier à ce problème, nous avons développé une seconde version d'apprentissage où les différentes contingences expérimentales ont progressivement été introduites, résultant en 5 programmes (11 avec les étapes intermédiaires) d'apprentissage (**Tableau 10**).

Une timeline de l'évolution de l'apprentissage des rats avec la version 1 et la version 2 du programme montre un apprentissage globalement homogène entre le premier batch (**Fig. 25A**) et le second batch de rats (Fig. 25B).

Tableau 10. Version 2 des programmes du rCBT.

Phase d'apprentissage	Boite opérante (n°)	Durée des stimuli (sec)							Critères de validation
		Leviers			Récupération du renforcement	Lumière de boîte	ITI		
		Opérants	Non opérants	Décalage					
0					∞				15 pellets consommés
1-a	1	∞			∞		∞	10	≥ 25 essais validés
1-b	2	∞			∞		∞	10	≥ 25 essais validés
1-c	3	∞			∞		∞	10	≥ 25 essais validés
2	aléatoire	30			∞		30	10	≤ 20% omission ≥ 40 essais validés
3	aléatoire	30	30		∞		30	10	≤ 20% omission ≥ 40 essais validés
4-a	aléatoire	30	29	1	∞		30	10	≤ 20% omission ≥ 40 essais validés
4-b	aléatoire	30	28	2	∞		30	10	≤ 20% omission ≥ 40 essais validés
4-c	aléatoire	30	26	4	∞		20	10	≤ 20% omission ≥ 40 essais validés
5-a	aléatoire	30	26	4	15		15	5	≤ 20% omission ≥ 40 essais validés
5-b	aléatoire	20	16	4	10		10	5	≤ 20% omission ≥ 40 essais validés
5-c	aléatoire	15	11	4	5		5	5	≤ 20% omission ≥ 40 essais validés



**Figure 25. Timeline d'apprentissage version 1 et 2. A)** Premier batch de rats. Rose : programme 0 ; rouge : programme 1. **B)** Second batch de rats. Une restriction alimentaire a été introduite à partir de la 15ème session d'entraînement, sans effet significatif sur la vitesse d'apprentissage des rats. Rose : programme 0 ; vert : programme 1 ; jaune : programme 2 ; orange : programme 3 ; violet : programme 4 ; bleu : programme 5.

### **c) Version finale**

L'analyse des appuis sur leviers non opérants n'a révélé aucuns résultats concluants. Leur présence compliquant l'apprentissage, il a été décidé de ne pas les inclure dans la tâche, ce qui nous mène à cette dernière version qui a été utilisée au cours de cette thèse (**Tableau 11**).

#### **Programme 0 : Les renforcements positifs sont localisés dans les mangeoires illuminées**

Dans une première phase permettant d'associer les mangeoires à la délivrance de renforcement positif, 5 pellets de sucrose ont été placés dans chaque mangeoire illuminées. Les rats ont été exposés à un total de 15 renforcements durant une période de 20 min. Cette étape était validée lorsque la totalité des renforcements avait été consommés durant le délai imparti.

#### **Programme 1 : L'appui sur un levier d'une boîte opérante délivre un renforcement positif**

Le but du premier programme d'apprentissage était de permettre aux rats d'associer l'appui sur un levier à la délivrance d'une récompense dans la boîte homolatérale au levier.

Pour ce faire, au cours d'une session de 15 minutes, une même boîte est désignée comme opérante à chaque essai, que les rats peuvent localiser grâce à la lumière de boîte qui s'illumine en début d'essai. Le rat doit donc s'y rendre et appuyer sur un des deux leviers dits « opérants ». L'appui sur un levier va être suivi au niveau de la boîte opérante de :

- La rétractation des leviers
- L'extinction de la lumière de boîte

Au niveau de l'ensemble du dispositif de :

- L'émission dans tout le dispositif d'un cours son spécifique de la boîte opérante

Et au niveau de la boîte réceptrice de :

- L'illumination de la mangeoire
- La délivrance d'un renforcement positif dans cette mangeoire

Cette mangeoire restera illuminée jusqu'à récupération de la récompense par le rat, ce qui lance une période inter-essai (*inter-trial interval*, ITI) ITI de 10 secondes. A la suite de cette période, la même boîte s'illumine à nouveau et un nouvel essai commence.

Cette phase est une première étape critique de l'apprentissage car elle intègre les contingences principales de la tâche, à savoir que l'appui sur un levier opérant délivre une récompense dans la boîte réceptrice homolatérale. Afin de s'assurer de la bonne association des animaux, il a été décidé de ne pas passer à l'essai suivant tant que le rat n'avait pas récupéré la récompense, le forçant donc à explorer le dispositif et intégrer l'association appui sur levier – récompense. La session est considérée comme validée lorsque que le rat réussit un minimum de 20 essais. Le rat passe ensuite à la phase 1-b du programme où une autre boîte est désignée comme opérante, puis à la phase 1-c où la troisième et dernière boîte est désignée comme opérante.

### **Programme 2 : Tirage aléatoire de la boîte opérante**

Au cours du programme 2, la même tâche va être répétée avec l'introduction cette fois-ci d'un tirage aléatoire de la boîte opérantes à chaque essai. Ainsi, une même boîte ne peut pas être tirée plus de deux fois de suite. De plus, les rats auront un délai de 30 secondes pour appuyer sur un des leviers localisés dans la boîte opérante.

Cette phase a pour but d'introduire une imprédictibilité, ainsi que l'association par les rats que chaque boîte peut être sélectionnée au cours d'une session, sans ordre établi. Les critères de validation pour ce programme sont une totalité de 20 essais réalisés, avec un taux d'échec total inférieur à 30 % (par exemple, si 20 essais ont été validés sur une totalité de 40 essais, la session n'est pas validée car le taux d'échec serait supérieur à 30%).

### **Programme 3 : Optimisation de la vitesse d'exécution**

Au cours du 3<sup>e</sup> programme d'apprentissage, nous avons introduit des temps impartis au cours desquels les rats doivent réaliser les essais. A la fin de ce délai, les rats passent en période ITI indépendamment de l'appui sur levier ou récupération du renforcement positif. Ce programme est divisé en 3 phases, dans lesquelles les délais sont progressivement réduits, de 15 secondes à 10 secondes puis 5 secondes. Il a donc pour but d'augmenter la réactivité des animaux, mais à ce stade on considère que les rats ont assimilé la tâche. Les critères de validation sont les mêmes que précédemment, à savoir un minimum de 20 essais validés et un taux d'échec inférieur à 30 %.

**Tableau 11. Version finale du rCBT.** Les codes de chaque programme sont détaillés en annexes 2 à 9.

Phase d'apprentissage	Boîte opérante (n°)	Durée des stimuli (sec)				ITI	Critères de validation
		Leviers opérants	Lumière de boîte	Récupération du renforcement			
0	n.a.	n.a.	n.a.	1200	n.a.	15 pellets consommées	
1-a	1	∞	∞	∞	10	≥ 20 essais validés	
1-b	2	∞	∞	∞	10	≥ 20 essais validés	
1-c	3	∞	∞	∞	10	≥ 20 essais validés	
2	aléatoire	30	30	30	5	≤ 30% omission ≥ 20 essais validés	
3-a	aléatoire	25	25	15	5	≤ 30% omission ≥ 20 essais validés	
3-b	aléatoire	15	15	10	5	≤ 30% omission ≥ 20 essais validés	
3-c	aléatoire	10	10	5	5	≤ 30% omission ≥ 20 essais validés	

### 2.2.5 Partage social

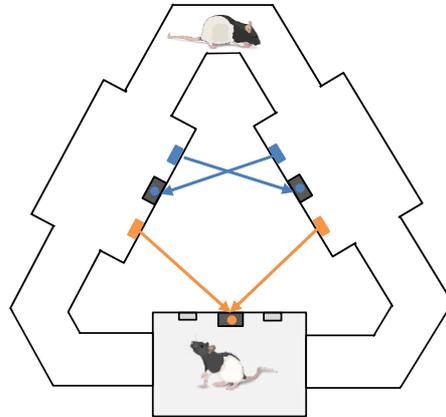
Afin d'intégrer une étape intermédiaire avant de passer les animaux en rCBT configuration fermée pour le test, nous avons introduit une étape de rCBT en duo permettant en complément de vérifier que les rats pouvant adopter un comportement pro-social. Cette étape a été réalisée chez 15 rats provenant de nos deux lots expérimentaux.

Dans cette configuration, un rat est placé dans une des boîtes opérantes en configuration fermée, et un second rat qui est le sujet du test dans le reste du dispositif en configuration ouverte, ce que lui donne donc accès aux deux autres boîtes opérantes (**Fig. 26**). Les paires d'animaux choisis n'ont jamais été en contact avant le test.

Une session de rCBT en duo comporte 30 essais, répartis en 2/3 (20 essais) pour le rat « libre » et 1/3 (10 essais) pour le rat isolé. Au cours du test, le rat isolé dépend des choix et de l'altruisme du rat libre pour obtenir un renforcement. En effet, ce dernier aura le choix d'appuyer sur :

- Les leviers bleus, lui permettant d'envoyer les renforcements dans les boîtes auxquelles lui seul a accès
- Les leviers orange, envoyant les renforcements au rat isolé

Le nombre moyen de renforcements envoyés ou non au rat isolé a constitué notre variable d'intérêt, et les rats ont été considérés comme pro-sociaux si plus de la moitié des renforcements totaux avaient été envoyés au rat isolé.



**Figure 26. Configuration en duo du rCBT.** Un rat test peut circuler librement entre deux boîtes de conditionnement opérant dans lesquelles il choisit d'envoyer ou non des renforcements à un rat localisé dans la troisième boîte isolée.

### 2.2.6 rCBT – Test

Le test se déroule en triades, dans la configuration fermée du rCBT (**Fig. 24B**). Les rats d'une même triade n'ont pas été hébergés ensemble, et ces groupes seront conservés tout au long de la manipulation expérimentale. Les trois rats sont individuellement placés dans chacune des trois boîtes de conditionnement isolées. Ils ont avant le début du test la possibilité de visualiser, grâce à la présence des fenêtres localisées au-dessus de chaque levier.

Le principe est que, comme dans la version humaine du Cyberball, les rats aient tour à tour l'occasion d'envoyer une récompense alimentaire à un des deux autres membres de la triade.

La session d'inclusion sociale est composée de 30 essais, permettant à chaque rat de recevoir 33% des récompenses alimentaires. Les programmes test utilisent les mêmes variables (durée de stimuli et période inter-essai) que le programme 3-c.

La session d'exclusion sociale elle est composée d'un total de 33 essais. 3 essais inclusifs sont introduits au début (100% des appuis délivrent une récompense), puis les 30 essais suivants voient leur probabilité de délivrance d'une récompense alimentaire réduite à 10%. Ainsi, l'appui sur un levier ne sera associé qu'une fois sur dix à la délivrance d'une récompense dans

la boîte réceptrice. Ce maintien à 10% et non 0% permet d'éviter l'apparition de phénomène d'extinction, la récompense alimentaire constituant une motivation comportementale.

De ce fait, étant donné que les animaux ont aussi intégré le signal sonore émis lors de l'appui sur un levier en tant que stimulus conditionnel, l'absence de récompense dans leur mangeoire devrait leur faire comprendre qu'elle a été délivrée dans la seconde boîte réceptrice.

## 2.3 Analyse statistique

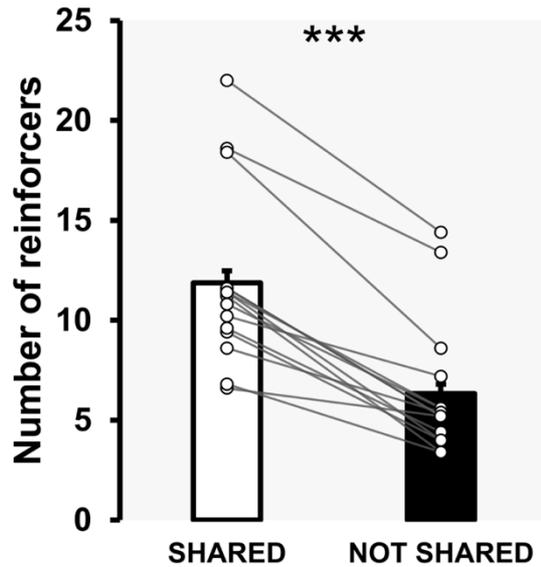
Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel Statistica ® (StatSoft Inc., Tulsa 2011). La normalité des données a été testée (test de Shapiro-Wilcoxon) ainsi que l'homogénéité des variances (test de Levene). Les données répondant à ces caractéristiques ont été analysées en utilisant une analyse de variance (ANOVA) à mesures répétées avec deux facteurs intra-groupes (sessions et choix d'envoi). Les tailles d'effet ont été reportées en utilisant l'êta carré partiel ( $\eta^2$ ). Le seuil de risque statistique  $\alpha$  a été défini à  $p < 0.05$ .

## 3. Résultats

### Les rats adoptent un comportement pro-social dans le rCBT

Les rats libres ont envoyé significativement plus de renforcements au rat isolé qu'ils n'en ont envoyé dans les deux boîtes auxquelles ils avaient accès (**Fig. 27** ;  $n = 15$  ;  $F_{CHOIX} (1,28) = 8.67$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.35$ ). Aucun effet de la répétition des sessions n'a été observé ( $F_{SESSION} (4,112) = 2.11$ ,  $p = 0.1$ ,  $\eta^2 = 0.07$ ).

Ces résultats suggèrent donc que les rats ont pris en compte la présence d'un autre congénère dans leur choix d'envoi des renforcements, avec une tendance pro-sociale.



**Figure 27. Répartition de l'envoi de récompenses par le rat libre.** Représentation graphique du nombre moyen ( $\pm$  sem) de renforcements positifs envoyés au rat isolé ou non. Chaque point représente un rat. \*\*\*  $p < 0.001$

## 4. Conclusion

Le développement d'un nouveau paradigme d'exclusion sociale a permis d'ajouter une composante écologique à l'étude des conséquences liées au stress social, car l'exclusion a lieu dans le contexte d'une interaction sociale. En les testant dans la configuration en duo du rCBT, nous avons pu mettre en évidence que les rats ont adopté un comportement pro-social. Leurs appuis sur leviers ne sont donc pas dus au hasard et ont une composante sociale importante, qui leur permet de faire le choix d'envoyer un renforcement à leurs partenaires de jeu durant le test de rCBT. Ce résultat valide la composante sociale de la tâche permettant de l'utiliser dans l'étude de l'exposition à l'exclusion sociale. Cette version finale du rCBT a été utilisée dans les deux études suivantes lors de l'apprentissage par conditionnement opérant des rats.

## **II. ARTICLE 1**

# **La version murine de la tâche du Cyberball**

Anna Fall, Philippe Fossati, Sylvain Roux, David Belin, Jean-Yves Rotge

### **Contexte**

L'étude des processus et corrélats neuronaux impliqués dans l'exclusion sociale chez le rongeur est complexe dû à la nature subjective du ressenti d'exclusion. Certains paradigmes d'exclusion sociale ont été développés utilisant des interactions de nature agressive, un isolement physique ou plusieurs lignées ayant des caractéristiques et comportements sociaux différents. Ces modèles souffrent cependant de certaines limitations dont la présence d'un stress physique et l'utilisation de rats de différentes lignées. Afin d'adresser ces problèmes, nous avons développé une tâche d'exclusion sociale chez le rat, le rat-Cyberball (rCBT), inspirée de la tâche du Cyberball chez l'humain et basée sur du conditionnement opérant.

### **Discussion**

Le rCBT permet d'étudier le phénomène d'exclusion sociale chez le rat de manière plus écologique. Cette tâche met en jeu des comportements pro-sociaux mais aussi une forme de coopération car la réception d'une récompense alimentaire dépend de l'envoi par un autre rat. En plus de permettre l'étude de l'exclusion sociale, le rCBT peut être combiné à différents tests comportementaux et différentes interventions, afin d'étudier les interactions sociales et ses conséquences dans un contexte pathologique ou non.

# The rat-version of the Cyberball task

Anna Fall<sup>1</sup>, Sylvain Roux<sup>2</sup>, David Belin<sup>3</sup>, Philippe Fossati<sup>1,4</sup>, Jean-Yves Rotge<sup>1,4</sup>

*<sup>1</sup>Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, INSERM U1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, F-75013, Paris, France; <sup>2</sup>BIO-CONCEPT Scientific, Laval, France; <sup>3</sup>Department of Psychology, University of Cambridge, Downing Street, Cambridge, CB2 3EB, UK ; <sup>4</sup>AP-HP, GH Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Psychiatrie d'Adultes, F-75013, Paris, France.*

## ABSTRACT

One of the most widely used paradigm to study the correlates of social exclusion in humans is the Cyberball task, an online ball-tossing game where a subject is put in situations of either social inclusion or social exclusion. Here we developed a rodent version of this task, the rat-Cyberball task (rCBT) to study the correlates of social exclusion in an animal model. Rats are trained across ~50 daily sessions to gradually learn to send food reinforcers from the appropriate active chamber within a certain amount of time. Using the rCBT gives the possibility to study the neuronal and behavioral correlates of social exclusion during the task as well as its outcomes using complementary tests.

## INTRODUCTION

The rat-Cyberball task (rCBT) was initially developed to investigate the neuronal correlates and behavioral consequences of social stress at a preclinical level<sup>1</sup>. This task is modeled after the human version of the Cyberball task (CBT)<sup>2,3</sup>, which has been used to study the behavioral and neuronal correlates of social exclusion in healthy populations and patients with various pathologies. In this tasks, subjects are playing an online ball-tossing game with two virtual players, and put in either a situation of social inclusion (receiving 1/3 of the ball tosses) or social exclusion (no longer receiving the ball after a few tosses). Humans are driven by a fundamental need to belong<sup>4</sup>, which motivates us to create and maintain strong social bonds. Behavioral studies using the CBT have shown that social exclusion, compared to social inclusion, elicits feelings of distress or anger<sup>5-7</sup>. It also threatens four fundamental needs, by decreasing our level of self-esteem, our belongingness, our feeling of having a meaningful existence and our sense of control<sup>5,8</sup>.

Animal models of social stress can provide more insight in the behavioral outcomes and neuronal correlates, but are also quite challenging to develop because of the subjective nature of being excluded. In rodents, numerous paradigms have been developed nevertheless, using aggressive encounters<sup>9,10</sup>, physical isolation<sup>11</sup>, or even more ecological situations with different strains of rats interacting, one of which is naturally less engaged in social interactions than the other<sup>12,13</sup>. However, the use of physical stress makes it hard to associate the results solely to social exclusion. In addition, one perspective regarding the latest paradigm would be to use rats from the same strain, with similar social characteristics and behavior.

In the rCBT, rats are first trained to acquire a simple stimulus-guided response (e.g., pressing a lever) in order to earn a food reinforcer. The reinforcer is not delivered directly to the rat but sent in a target chamber located on the same side that the lever. Like in the human CBT, rats in the rCBT are interacting in triads, using levers to send reinforcers to each other. Each rat has 1/3rd of occasions to send a reinforcement to one of the two other rats.

This behavior requires a form of reciprocity since each rat depends on the other to get a reinforcer<sup>14</sup>. This task could be used to induce a social stress, and thus be followed by a battery of behavioral tests. It could also be used to study how some form of affective pathologies such as depressive-like or anxiety states could alter behavior during the rCBT.

# MATERIALS

## REAGENTS

- Laboratory rats (see REAGENT SETUP)
- Standard rodent food pellets
- Food reinforcer pellets (e.g., Bio-Serv® purified rodent Dustless Precision Pellets®, 45mg)
- Cleaning solution (e.g., Aniospray®, 70% ethanol solution)
- Animal housing (see REAGENT SETUP)

## EQUIPMENT

- 3 rat operant chambers (from, e.g., Med Associates Inc., or custom-made operant chambers)
- Plexiglas corridors
- Plastic doors to open or close the chambers
- Sound-attenuating, fan-ventilated cubicle to enclose the 3 operant chambers and the corridors associated
- Dedicated computer software
- Hardware to interface the operant boxes (see the suppliers of the operant chambers)
- Protection equipment (e.g., disposable gloves, lab coat, mask)
- Data analysis software (e.g., Statistica, Microsoft Excel)

## REAGENT SETUP

**Rats** – Laboratory-bred or commercially available rats are commonly used for testing. In our laboratory, we routinely use male Lister Hooded rats. We prefer to begin training when rats are adolescents, but the task is also suitable for use with adults, female or other strains of rats.

**Caution:** All experiments must follow national and institutional guidelines for the care and use of laboratory animals.

**Animal housing** – Rats should be housed in pairs, with sawdust and some form of enrichment (e.g., cardboard tube). Cages and bedding are cleaned weekly. The housing rooms should be maintained at a constant temperature (21-23°C) and humidity (22%).

If the animals are purchased or have been shipped from any external location, they should be allowed to acclimatize the housing room for at least 7 days. Standard food pellets and drinking water are available *ad libitum*. Our laboratory use a normal 12-hour light-dark cycle (lights on: 8:00 to 20:00h), but using a reversed cycle is also suitable to test the rats during the most active period of their circadian cycle.

## EQUIPMENT SETUP

**Rat operant chambers** – Rodent operant chambers share many common features even if they come from different suppliers. Here we will describe our in-house rat chambers (**Fig. 1**). Our apparatus consists of three rat operant chambers connected in a triangle setting through Plexiglas corridors and housed inside a sound-attenuating cubicle. Each chamber (25 x 25 x 32 cm<sup>3</sup>; Med Associates Inc.; Bio-Scientific) contains one front aluminum wall, which is equipped with a food tray (with light and infrared beam to detect the rat's response) connected to a pellet dispenser located outside the chamber through a plastic tube. Two retractable levers are located on each side of the food tray, with two windows above each lever. In addition, chambers are equipped with a tone generator, houselight (3W) and two opening on each aluminum side walls through which rats can access the corridors and the two other chambers. The floor is a stainless grid above a tray. Infrared beams are located at the front (wall with the food tray), back of the chamber as well as on the two lateral levers and inside the food tray to track the rat's location and responses.

**Critical step:** Operant chambers should be cleaned after each rat and inspected regularly to avoid any malfunction.

**Controlling software and devices** – Multiple chambers are controlled by a single computer connected to interfacing hardware to interface the output and input data of the operant chambers. It is important to check that the computer have at least the minimum speed and memory requirements to avoid any delay in stimuli presentation and chamber responses. Controlling software can be purchased from the supplier of the operant chambers. In our laboratory, we use the “Med-PC® IV” software suite (Med Associates Inc.) to control the contingencies of the operant chambers.

# EXPERIMENTAL DESIGN

## TRAINING PHASE

The training was divided into 4 major steps, with Steps 1 and 3 each divided into 3 sub-steps (see **Table 1**). Here we described the design of each training steps, which are done individually in the open configuration of the rCBT (**Fig. 2A**), and the testing phases that are done in the closed configuration (**Fig. 2B**). To move to the next step, each rat is required to fulfill behavioral criteria (**Table 1**).

**Step 0** – After acclimatization to the animal facility, habituation to the experimenter(s) and to the food reinforcers, rats go through a habituation step inside the rCBT apparatus. Rats are transported to the test room 10 min before their training to let them acclimatize to the testing room. Five food reinforcers are placed inside each illuminated food tray (fifteen in total). One rat is placed inside the apparatus and allowed to explore the three chambers during 15 min. When rats reach the criterion (fifteen pellets consumed within the session), they can move to Step 1.

**Step 1** – A unique chamber is designed as active during the whole session (see **Fig. 3** and **Fig. 4**). Each trial begins by turning out the houselight and levers of the given operant chamber. The rat is required to press one of the two levers of this chamber to send a food reward in the designated target chamber (homolateral to the active chamber). No limited hold time are introduced in this step in order to let the test rat associate that lever presses deliver a reinforcer in a target chamber by trial and error. If the rat responds correctly (lever press), a tone specific to this chamber is emitted in all 3 operant chambers, and a food reinforcer is delivered in the target chamber. In the target chamber, the reinforcer is delivered inside the illuminated food tray for an unlimited period. When the rat collects the reinforcer, an inter-trial interval (ITI) starts before the beginning of a new trial.

**Step 2** – This step follows the same procedure that Step 1, except that the active chamber is randomly picked, adding a level of complexity. Limited hold period are also introduced, but are long enough (e.g., 30 s) not to put too much stress on the test rats.

**Step 3** – This final step of training is similar to Step 2, with shorter limited hold time after each sub-steps (3-a, 3-b, and 3-c; see **Table 1**). Training can however be considered finished when the 3-a sub-step is validated.

**Test** – Each test session begins with the illumination of one of the operant chamber, with its levers out. The rat located in the active chamber is required to press one of the two levers within a limited period (limited hold: 10 s) in order to send a reinforcer to a target chamber. If the rat responds correctly, a tone specific to the active chamber is emitted in the whole apparatus, and a food reinforcer is delivered in the target chamber (homolateral to the illuminated chamber). In the target chamber, the reinforcer is delivered inside the illuminated food tray for a limited period (limited hold: 5 s). The rat located in the target chamber is required to collect the reinforcer within the limited-hold period, which is followed by an inter-trial interval (ITI) before the beginning of a new trial (**Fig. 5**).

The social inclusion condition is made of 30 trials, with 10 trials per chambers. In the social exclusion condition, the session starts with three “inclusive” trials (100% of the lever presses send a food reinforcer), followed by 30 trials of exclusion, where only 1/10<sup>th</sup> of the lever presses (i.e., trials) will send a food reinforcer. First, it allows us to avoid a complete extinction of the rats’ behavior if zero food reinforcements were delivered. Second, since rats have associated during the training phase of the task that a lever press was associated to a tone specific to a given chamber, the absence of reinforcers in their food tray means that it was probably sent to the other potential target rat.

# PROCEDURE

## Pre-training habituation

1. If your rats were purchased or had to be transported to the animal facility, allow an acclimatization period of at least 7 days before proceeding to the rest of the procedure.
2. The day of their arrival, ensure to use a rodent identification system. We use toe tattooing under light anesthesia (isoflurane) but other techniques can be used (e.g., tail-marking system)
3. Gradually habituate the rats to the experimenter with daily gentle handling for 2-3min per rat (start at day 3 or 4 if the rats were transported).
4. Every day after handling, put some food reinforcer pellets (~10 per rat) inside the homecage to habituate the rats to their taste for 1-2 days.

## Habituation to the testing apparatus

5. Remove the doors from each chambers to ensure that rats can circulate between the three chambers
6. Set up the apparatus and the software program for Step 0 (see settings: EXPERIMENTAL DESIGN – Step 0)
7. Place five reinforcer pellets in the food tray of each operant chambers (fifteen in total)
8. Bring the rats to the testing room which is illuminated with a dim light and let them acclimatize for 5-10 min. Put one rat inside an operant chamber, close the apparatus and start a 15 min session during which the tray light remain illuminated throughout the session. Repeat this habituation step daily until each rat eat all the pellets provided within the 15 min session.

**Critical step:** The time of training and testing should be kept constant during the whole experiment. In addition, have the same experimenter or set of experimenters conducting the experiment to avoid any neophobia from the rats.

## rCBT training

9. Once the rats are habituated to the apparatus, start daily rCBT training. In our laboratory, we used two rCBT apparatus that allows us to train two rats

simultaneously. Set up the software for each chamber and the correct configuration of the apparatus (see EXPERIMENTAL DESIGN). Training session will generally last ~12 min. After each session, return rats to their respective homecage. Advance the rats to the next training step once they reached the adequate criterion (Step 1 – 3; see EXPERIMENTAL DESIGN and **Table. 1**)

10. It usually takes ~50 sessions to reach the final target parameters. Rats that fail to achieve these criteria may be excluded as outliers or used in other behavioral tests (e.g., social stimulus in a social interaction test, etc.). However, if rats fail to achieve one of the last sub-steps of Step 3 (3-b and 3-c, see **Table 1**), do not exclude them as this stage is used to reach targeted parameters ( $\geq 20$  trials and  $\leq 30\%$  of omissions within defined limited hold time)

## Post-training manipulation

11. Once the training is finished, divide subjects into triads, making sure that none of the three rats is housed together. Subjects can be pooled in experimental groups or serve as their own control in a within subjects design.

12. Place one rat in each operant chamber, in the closed configuration (**Fig. 2B**)

**Critical step:** If repeated testing sessions are done on the same rats, make sure that each rat is assigned to a specific chamber, as modifications of the environment may alter their behavior.

13. To assess the effect of social stress on behavior or neurophysiology, we use two single testing sessions separated by a 24h. On the first session, run the social inclusion or social exclusion program (see EXPERIMENTAL DESIGN and **Fig. 5**) and make sure to counterbalance on the second day. Test sessions comprise 30 (social inclusion) or 33 (social exclusion) trials.

## Data analysis

14. Record the following main behavioral variables for each subject on the rCBT:

Latency to press a lever

Latency to collect food reinforcer in the food tray

Number of correct and omitted trials in a session

Number of collected and omitted food reinforcer in the food tray

Number of infrared beam cuts inside the operant chamber (in the front and the back)

## TIMING

**Pretraining habituation:** ~6 – 7 days, depending on whether animals are acquired from an external source. Daily handling can start at day 3-4. Reserve an average time per animal per day of ~5min

**Step 0:** Allow up to ~30 min (e.g., 20 min testing time, plus an additional 10 minutes for transporting animals to the testing room and setting up the software) per testing session. If the habituation to the food reinforcer was done correctly, training takes up to 1-2 days.

**Step 1:** Allow up to ~25 min (e.g., 15 min testing time, plus an additional 10 minutes for transporting animals to the testing room and setting up the software) per testing session. Training takes up to 30 days.

**Step 2 -** Allow up to ~25 min (e.g., 15 min testing time, plus an additional 10 minutes for transporting animals to the testing room and setting up the software) per testing session. Training takes up to 2-3 days.

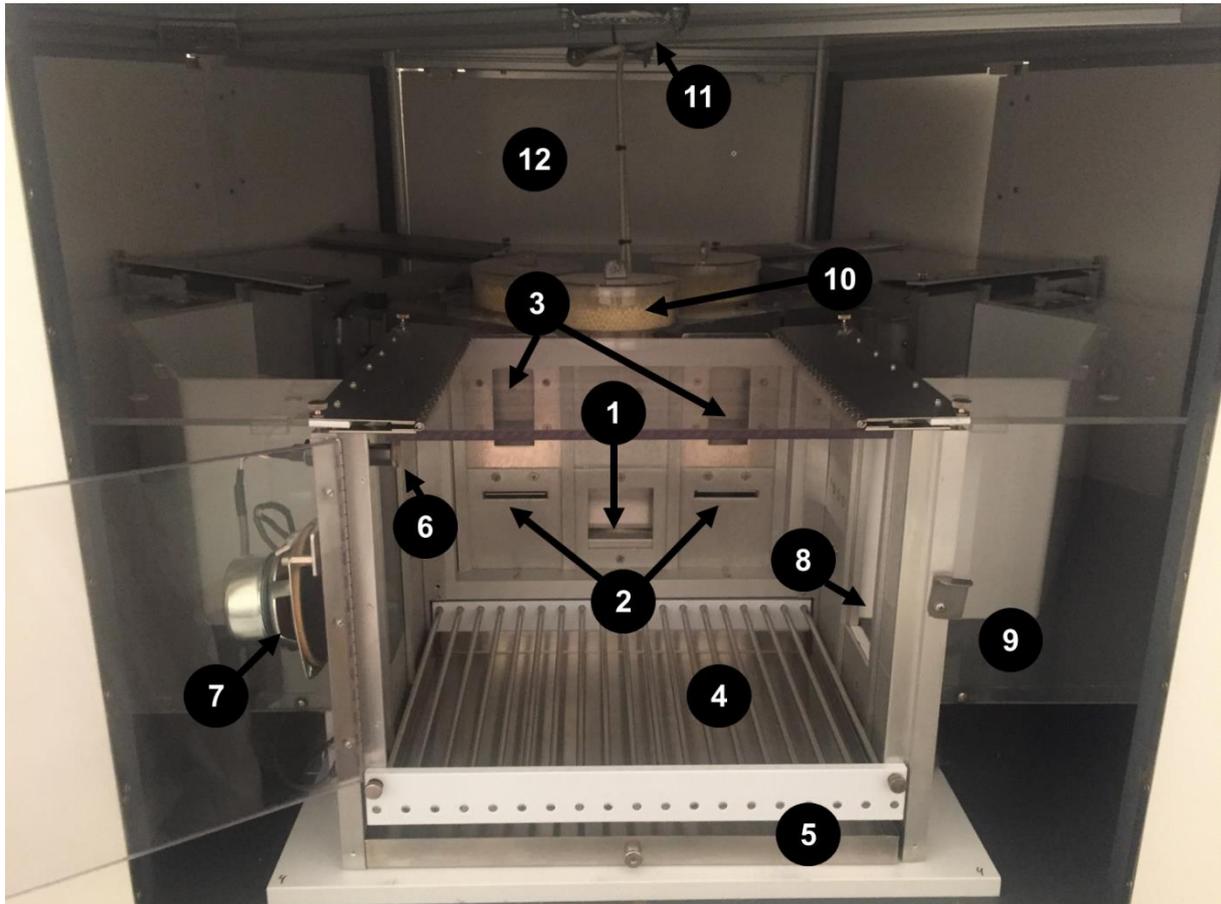
**Step 3:** Allow up to ~25 min (e.g., 15 min testing time, plus an additional 10 minutes for transporting animals to the testing room and setting up the software) per testing session. Training takes up to ~3-6 days.

**Test:** Allow up to ~25 min (e.g., 15 min testing time, plus an additional 10 minutes for transporting animals to the testing room and setting up the software). Depending on the experimental procedure chosen, tests can be carried on several consecutive days. However, we advise against testing the same rats more than twice in the same day to avoid habituation and wash out effect.

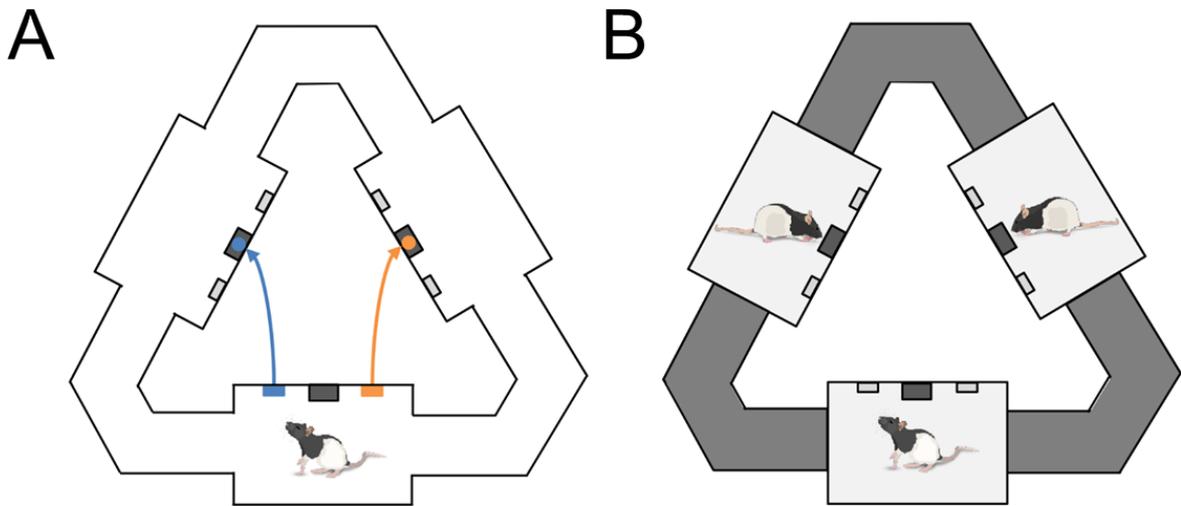
## TROUBLESHOOTING

General troubleshooting advices can be found in **Table 2**. It is important to check regularly the state of the apparatus. In addition, monitoring of the rats' performance during the training and test phases is necessary to avoid inadequate behavior. Experimenter may wish to set a maximum number of sessions for each step, after which rats that failed to pass the given step should be excluded from the experiment.

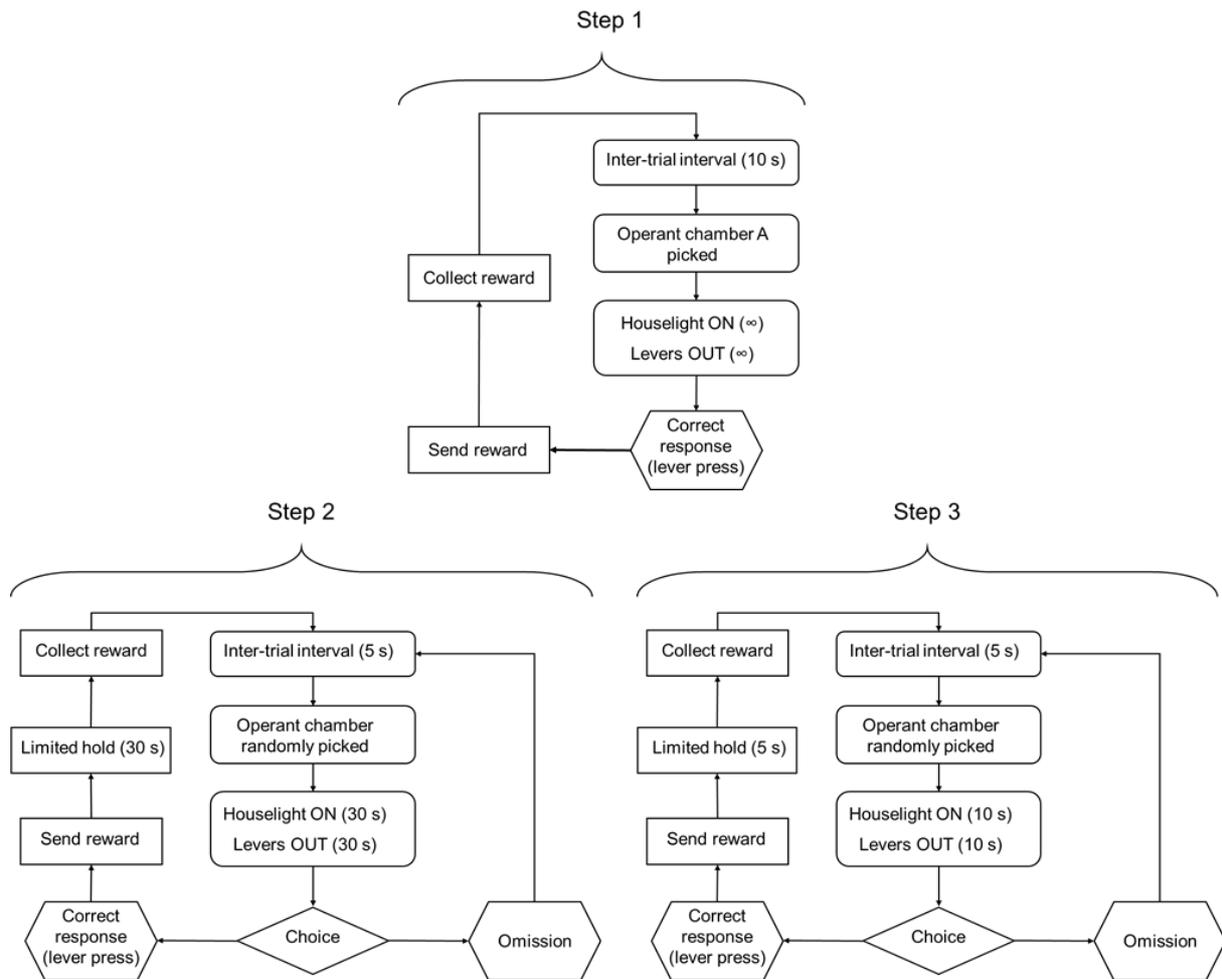
## FIGURES



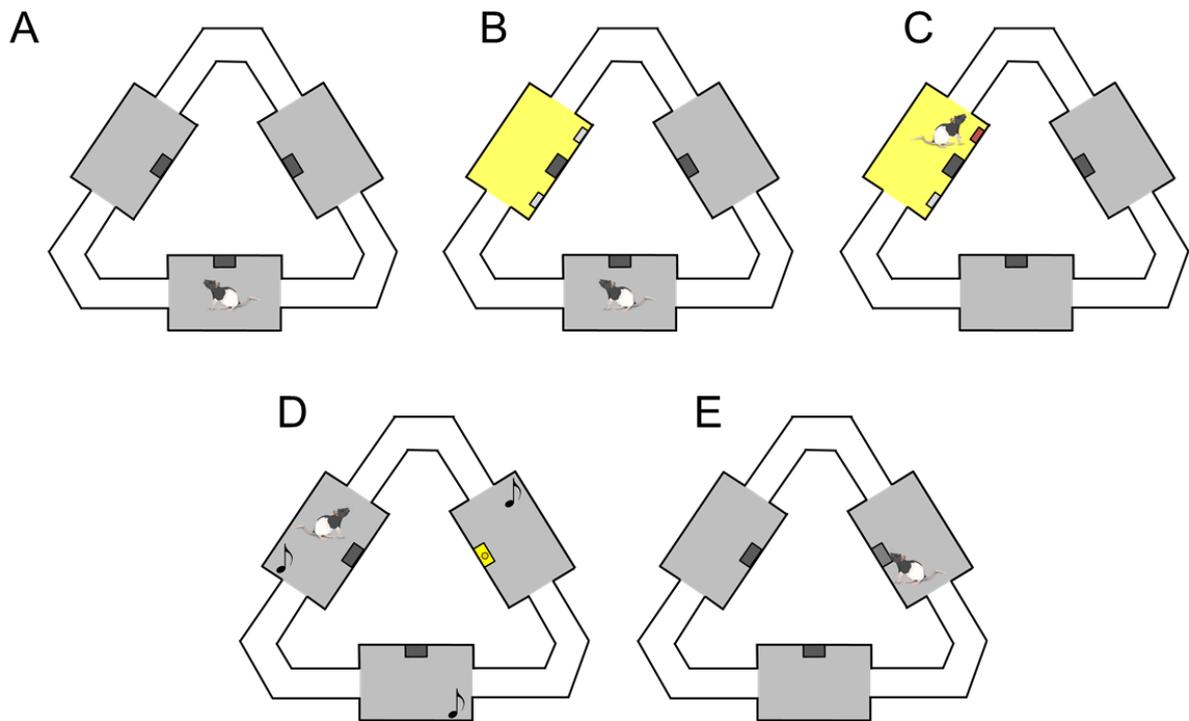
**Figure 1. Components of a chamber of the rCBT apparatus.** On the front wall of the chamber are a central food tray (1) and two lateral levers (2), each surmounted by two windows (3). IR photo beam are located at the level of these three components, as well as at the front and back of the chamber. The floor of the chamber consists of stainless-steel rods (4) with a removable tray at the bottom (5). On the left lateral wall, a house light is located (6) as well as a speaker (7). Two lateral openings (8) that can be left opened or closed allow the rat to circulate around the three chambers using Plexiglas corridors (9). A pellet dispenser (10) is located outside each chamber. The apparatus is ventilated with external fans (11) and enclosed inside a light and sound-attenuating cubicle (12).



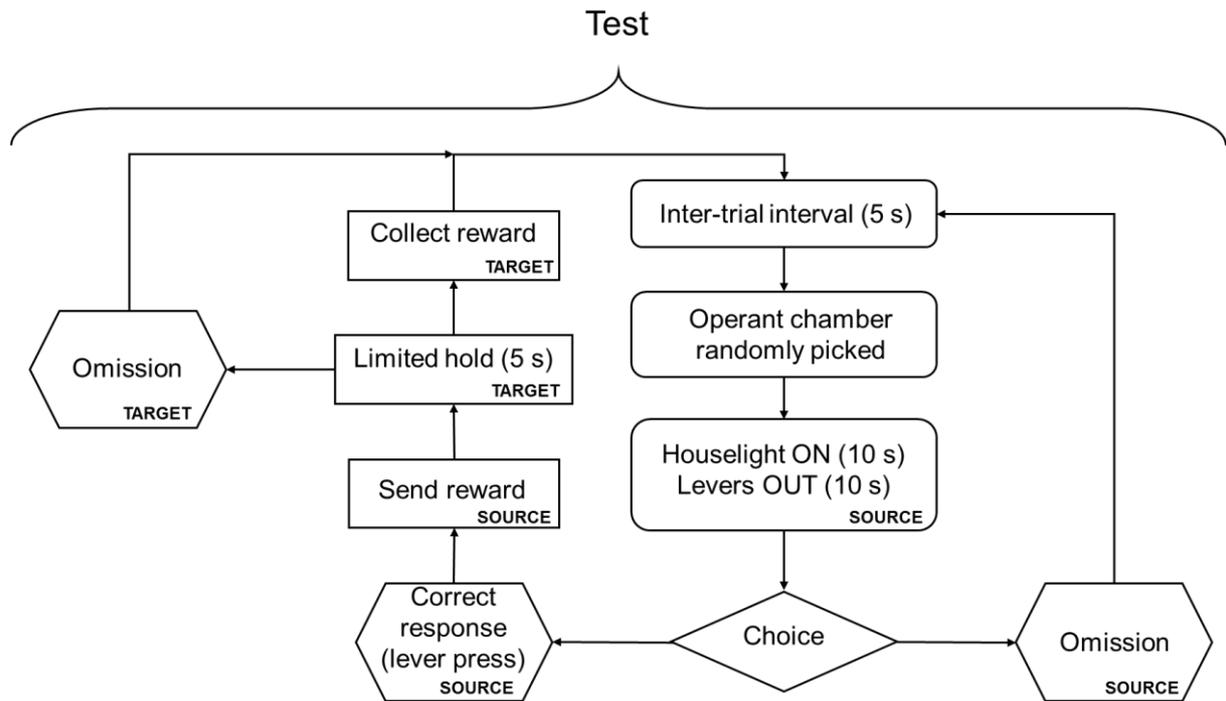
**Figure 2. Different configurations of the rCBT.** During the rCBT training, the open configuration of the apparatus is used, allowing rats to freely circulate inside the three chambers (A). During the test phase, the completely closed configuration is used, with one rat inside each isolated chamber (B). Note that the apparatus is modular thanks to its plastic doors, thus any configuration can be used depending on the requirement of the experiment.



**Figure 3. Flowchart overview of training steps 1 – 3.** Step 1: One chamber is selected as active throughout the whole session, with its houselight on and levers out until the rat presses one of the levers. When the correct response is performed by the rat, a food reinforcer is sent in the chamber located on the same side than the lever. Simultaneously, a specific tone associated to this chamber emitted in the three chambers. The rat has to reach the target chamber where it a food reinforce has been delivered inside the illuminated food tray. After reinforcer collection and an ITI period, a new trial starts. Each rat is required to validate the behavioral criterion for the 3 chambers before moving to the next step. Step 2: In this step, the operant chamber is randomly selected, and limited hold periods to press the levers and collect the reinforcer are introduced. When criterion are reached, move the rats to the next step. Step 3: In this step, proceed as in Step 2 with shorter limited hold period (see Table 1).



**Figure 4. Events during the training phase of the rCBT.** A) Before the beginning of a trial, the rat is located inside the rCBT apparatus in the opened configuration. B) At the start of a new trial, one chamber is randomly (or not, depending of the training step) selected as active, which leads to its houselight being turned on and levers being out. C) The rat is required to press one of the two levers located in the active chamber. D) When a lever is pressed, a tone specific to this operant chamber is emitted in the whole apparatus, and a food reinforcer delivered inside the illuminated food tray located on the target chamber (homolateral to the lever). E) The rat is required to collect the reinforcer in the target chamber. Once he does so, an ITI starts before the beginning of the next trial.



**Figure 5. Flowchart overview of the rCBT test.** During the test phase, one chamber is randomly picked as active at the beginning of a trial (source chamber). The rat located in the source chamber is required to press one of the two lever within the limited hold time. If it gives the correct response (e.g., lever press), a food reinforcer is sent to the targeted chamber. In this chamber, the targeted rat is required to collect the reinforcer within a limited hold time. Any omission from the source (no lever press) or target of the reinforcer (no food collect) lead to the inter-trial interval before a new trial begins.

**Table 1. rCBT training schedule.**

Training stage	Operant box (n°)	Stimulus duration			ITI (sec)	Criterion of validation
		Levers	Houselight	Food retrieval		
0	/	/	/	$\infty$	$\infty$	15 pellets consumed
1-a	1	$\infty$	$\infty$	$\infty$	10	$\geq 20$ correct trials
1-b	2	$\infty$	$\infty$	$\infty$	10	$\geq 20$ correct trials
1-c	3	$\infty$	$\infty$	$\infty$	10	$\geq 20$ correct trials
2	Randomized	30	30	30	5	$\leq 30\%$ omission $\geq 20$ correct trials
3-a	Randomized	15	15	15	5	$\leq 30\%$ omission $\geq 20$ correct trials
3-b	Randomized	10	10	10	5	$\leq 30\%$ omission $\geq 20$ correct trials
3-c	Randomized	5	5	5	5	$\leq 30\%$ omission $\geq 20$ correct trials

$\infty$ : until the rat responds; ITI: inter-trial interval

**Table 2. Troubleshooting.**

<b>Step</b>	<b>Problem</b>	<b>Possible reason</b>	<b>Solution</b>
Step 0	Incomplete consumption of reward	Rats are not sufficiently habituated to the reward	Place food rewards inside a cage with the rats concerned and make sure that they consume the totality of the food
		Rats are satiated	Introduce food restriction (~85% of their initial weight)
Step 1-3	Excessive locomotor activity	Photobeam failure	Clean the IR photobeams. Otherwise, replace faulty one(s)
		Levers are not retracting	Check the inputs/outputs of your program. Otherwise, replace the lever mechanisms
	Rat stops responding	Photobeam failure	Clean the IR photobeam, replace the faulty one(s)
		Pellet dispenser malfunction	Check the pellet dispenser, and remove any jammed pellets
		Rat cannot access one/several chamber(s)	Make sure that all plastic doors are removed from the openings of the chambers
	Unstable/poor performance	Aversion to levers	Increase exploration by adding pellets dust on the levers
Poor learning ability		Consider excluding the concerned rats	

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study was in part supported by grants from the French National Research Agency ("Agence Nationale pour la Recherche", SAMENTA 2012 (Santé Mentale et Addictions), projet SENSO). This work was partly carried out in the Histomics platform of the ICM and we thank all technical staff involved. All animal work was conducted at the ICM PHENOPARC Core Facility (head: Magali Dumont/Philippe Ravassard, veterinarian: Corina Dussaud). We thank Nadège Sarrazin, Delphine Roussel, and Joanna Droesbeke from the PHENO-ICMice for their help. The Core is supported by 2 "Investissements d'avenir" (ANR-10- IAIHU-06 and ANR-11-INBS-0011-NeurATRIS) and the "Fondation pour la Recherche Médicale".

## REFERENCES

1. Fall, A. *et al.* Infralimbic cortex and anterior insula are critical for detecting and regulating social exclusion and its socio-affective outcomes. *Manuscr. Submitt. Publ.* (2019).
2. Williams, K. D. & Jarvis, B. Cyberball: A program for use in research on interpersonal ostracism and acceptance. *Behav. Res. Methods* 38, 174–180 (2006).
3. Williams, K. D., Cheung, C. K. & Choi, W. Cyberostracism: effects of being ignored over the Internet. *J. Pers. Soc. Psychol.* 79, 748–762 (2000).
4. Baumeister, R. F. & Leary, M. R. The need to belong: desire for interpersonal attachments as a fundamental human motivation. *Psychol. Bull.* 117, 497–529 (1995).
5. Beest, I. van & Williams, K. D. When inclusion costs and ostracism pays, ostracism still hurts. *J. Pers. Soc. Psychol.* 91, 918–928 (2006).
6. Zadro, L., Williams, K. D. & Richardson, R. How low can you go? Ostracism by a computer is sufficient to lower self-reported levels of belonging, control, self-esteem, and meaningful existence. *J. Exp. Soc. Psychol.* 40, 560–567 (2004).
7. Masten, C. L. *et al.* Neural correlates of social exclusion during adolescence: understanding the distress of peer rejection. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 4, 143–157 (2009).
8. Williams, K. D., Case, T. I. & Govan, C. L. Impact of ostracism on social judgments and decisions: Explicit and implicit responses. in *Social judgments: Implicit and explicit processes* 325–342 (Cambridge University Press, 2003).
9. Chaouloff, F. Social stress models in depression research: what do they tell us? *Cell Tissue Res.* 354, 179–190 (2013).
10. McCann, K. E. & Huhman, K. L. The Effect of Escapable Versus Inescapable Social Defeat on Conditioned Defeat and Social Recognition in Syrian Hamsters. *Physiol. Behav.* 105, 493–497 (2012).
11. Lee, H. & Noh, J. Social exclusion intensifies anxiety-like behavior in adolescent rats. *Behav. Brain Res.* 284, 112–117 (2015).

12. Schneider, P. *et al.* Adolescent peer-rejection persistently alters pain perception and CB1 receptor expression in female rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24, 290–301 (2014).
13. Schneider, P., Pätz, M., Spanagel, R. & Schneider, M. Adolescent social rejection alters pain processing in a CB1 receptor dependent manner. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 26, 1201–1212 (2016).
14. Rutte, C. & Taborsky, M. Generalized Reciprocity in Rats. *PLOS Biol.* 5, e196 (2007).



## **III. ARTICLE 2**

# **Le cortex infralimbique et l'insula antérieure sont nécessaires à la détection et régulation des indices d'exclusion sociale et de ses conséquences socio-affectives.**

Anna Fall, Judith Halewa, Etienne Levilion, David Belin, Sylvain Roux, Rolando Meloni, Philippe Ravassard, Philippe Fossati, Jean-Yves Rotge

### **Neuropsychopharmacology (soumis)**

#### **Contexte**

L'exclusion sociale met les sujets dans un stress social impactant non seulement sur les interactions sociales, mais aussi les réponses émotionnelles. Au niveau moléculaire, l'OT est un neuropeptide décrit comme favorisant l'approche sociale chez l'humain mais aussi le rongeur. Chez le rongeur, ses récepteurs sont répartis au niveau de structures cérébrales impliqués dans le maintien d'interactions sociales telles que l'insula, et son administration même périphérique module l'activation de l'insula et du cortex préfrontal médian, incluant le cortex infralimbique ou A25.

L'objectif de cette étude est dans un premier temps d'étudier l'effet à court terme d'une exposition à l'exclusion sociale au cours du rCBT sur la qualité et quantités des interactions sociales, et dans un second temps d'évaluer son impact sur la réponse affective. Nous souhaitons aussi étudier comment l'administration d'OT et des lésions excitotoxiques au niveau de A25 et de l'AI peuvent moduler ces comportements et la réponse affective, ainsi que l'activation neuronale au niveau de nos deux régions d'intérêt.

## Résultats

Les résultats ont dans un premier temps mis en évidence un effet immédiat de l'exclusion sociale et de l'OT sur les interactions sociales. L'exposition à une situation d'exclusion sociale augmente la latence d'initiation du premier contact social avec un rat inconnu, comparé à l'inclusion sociale. L'administration périphérique d'OT a réduit cette latence à un niveau similaire aux rats inclus socialement. Étant donné la nature pro-sociale ainsi que l'action anxiolytique de ce neuropeptide, l'OT serait donc capable de réduire les niveaux de stress social et de faciliter l'approche sociale avec un nouveau congénère. Dans la seconde expérience, l'exposition à l'exclusion sociale a augmenté de manière significative la durée d'immobilité au cours du test de nage forcée, comparé à l'inclusion sociale. Ceci serait le reflet d'une résignation augmentée après exposition à l'exclusion sociale. Les lésions au niveau de A25 ont significativement réduit l'amplitude de réponse durant le test de nage forcée après exclusion sociale comparé à l'inclusion sociale. Ceci suggère en complément que A25 pourrait être impliqué dans la détection des signaux d'exclusion sociale. Enfin, nous n'avons pas trouvé de différences entre la durée de *grooming* ni dans la proportion de temps passé au centre de l'arène dans le test d'open field après inclusion et exclusion sociale. Le stress élicité par l'exclusion sociale et le test de nage forcée peuvent ne pas avoir modifié la durée totale de *grooming* mais la microstructure de celui-ci. Un enchaînement séquentiel aberrant du *grooming* pourrait en effet refléter l'effet de l'exclusion sociale.

Au niveau cellulaire, l'exclusion sociale a augmenté le niveau d'activation de A25 comparé à l'inclusion sociale, sans modulation par l'administration d'OT. Il semblerait donc que A25 réponde spécifiquement aux signaux d'exclusion sociale. A l'inverse, l'exposition à une situation d'exclusion sociale a réduit le niveau d'activation insulaire, ce dernier étant restauré par l'administration d'OT. L'exclusion sociale a pu inactiver de manière temporaire l'activité insulaire, et étant donné la forte densité en récepteurs à l'OT au niveau de AI, il est donc cohérent que l'administration d'OT augmente le niveau d'activation insulaire. Dans la seconde expérience, les lésions dans l'AI n'ont pas impacté le niveau d'activation dans A25, alors que les lésions dans A25 ont réduit la réponse insulaire. Ces résultats suggèrent qu'en situation d'exclusion sociale, A25 agirait en amont de l'AI.

## Conclusion

Nos résultats ont mis en évidence un effet de l'exclusion sociale dans notre tâche de rCBT sur les comportements socio-affectifs, en altérant l'initiation du premier contact et augmentant le niveau de résignation des rats. Nous avons aussi observé une modulation du comportement social par l'administration périphérique d'OT, qui a favorisé une réponse pro-sociale, et un effet d'une lésion au niveau de A25 qui a réduit les comportements de résignation.

En complément, l'étude de l'activation neuronale a mis en évidence une activation de A25 en réponse à l'exclusion sociale sans modulation par l'OT. A l'inverse, l'activation insulaire a été réduite par l'exclusion sociale mais rétablie par l'administration d'OT. De plus, après exclusion sociale, les lésions A25 ont réduit l'activation insulaire comparé à des rats ayant reçu une lésion sham, alors que les lésions insulaires n'ont pas impacté l'activation de A25.

Ces résultats suggèrent dans un premier temps que A25 répondrait de manière spécifique à l'exclusion sociale, et l'insula serait impliquée dans la régulation des réponses comportementales dans un contexte social via une modulation par l'OT. Dans un second temps, il semblerait que A25 agirait en amont de l'AI dans le contexte de l'exclusion sociale et pourrait être nécessaire à la réponse insulaire.

**Infralimbic cortex and anterior insula are critical  
for detecting and regulating social exclusion and its socio-affective outcomes**

Anna Fall<sup>1</sup>, Judith Halewa<sup>1</sup>, Etienne Levilion<sup>1</sup>, David Belin<sup>2</sup>, Sylvain Roux<sup>3</sup>, Rolando Meloni<sup>1</sup>,  
Philippe Ravassard<sup>1</sup>, Philippe Fossati<sup>1,4</sup>, Jean-Yves Rotge<sup>1,4</sup>

*<sup>1</sup>Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, INSERM U1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, F-75013, Paris, France; <sup>2</sup>Department of Psychology, University of Cambridge, Downing Street, Cambridge, CB2 3EB, UK ; <sup>3</sup>BIO-CONCEPT Scientific, Laval, France ; <sup>4</sup>AP-HP, GH Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Psychiatrie d'Adultes, F-75013, Paris, France*

**Corresponding author:** Dr Jean-Yves Rotge, GH Pitié-Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75013, Paris, France. Phone: +33 1 42 16 28 62. Email: jeanyves.rotge@mac.com.

**Short title:** Area 25 and anterior insula in social exclusion

**Keywords:** Anterior insula; Area 25; Cyberball; Infralimbic cortex; Oxytocin; Social exclusion

Number of words in the abstract: 239; number of words in the main text: 3946; number of tables: 0; number of figures: 3; supplementary information: 1.

## ABSTRACT

**Background:** Social exclusion (SE) is critical in the regulation of social and affective behaviors. Although brain area 25 (A25) and the anterior insula (AI) are both involved in SE, it remains unclear whether they contribute to detect SE cues or to regulate SE distress or both. Here, we compared the role of A25 and AI in SE and its socio-affective outcomes.

**Methods:** SE was induced by a rat-version of the Cyberball task, which allowed to put one given animal in a peer-induced SE without any physical threat or stress. In Experiment 1, social behaviors were evaluated with the social preference test and the systemic administration of oxytocin. In Experiment 2, A25 and AI were excitotoxically lesioned. Affective behaviors were measured with the forced swim test, open field test and *grooming* test. Neuronal activation in response to SE and oxytocin was assessed in both experiments.

**Results:** SE affected social behaviors by increasing rats' latency to initiate new social interactions and increased depressive-like behaviors. SE induced an increase of A25 activation and a reduction of AI activation, which was reversed by oxytocin. Finally, A25-lesions reduced depressive-like behaviors and SE-related AI activation.

**Conclusions:** A25 and AI are critical in processing SE. A25 was involved upstream of AI, which was involved in latter phase of SE and modulated by oxytocin. The present study suggests that A25 is implicated in the detection of SE whereas AI seems to play a role in coping SE.

## INTRODUCTION

Social exclusion (SE), defined as being kept apart from others, threatens our fundamental need of belongingness, which calls for emotional and social regulation [1]. Detecting SE signals might, for example, be required to increase our level of affiliation within a group in order to limit potential threats of exclusion. In humans, numerous paradigms have been developed to induce SE [2,3]. The Cyberball task (CBT) is one of the most widely used task in social neuroscience because of its efficiency and reliability in inducing feelings of exclusion [4,5]. It consists in an online ball-tossing game in which the participant is lead to believe he is playing with two other subjects. Social contingencies are programmed beforehand with a “social inclusion (SI)” condition wherein every player receives an equal amount of ball tosses, followed by a “SE” condition where the participant is excluded from the game, i.e. no longer receives ball toss. The SE condition induces social distress and has been suggested to affect fundamental needs, such as belongingness, self-esteem, meaning of life and sense of control [6].

Neuroimaging studies have contributed to the identification of brain regions processing SE [5]. Using CBT, fMRI activations of the anterior cingulate cortex (ACC), ventral prefrontal cortex and anterior insula (AI) were increased in response to SE compared to SI [5]. In adolescents, subgenual ACC (sgACC) and AI activations were positively correlated to the level of SE-induced distress [7]. These data are further supported by a meta-analysis of CBT-fMRI studies highlighting the involvement of the anterior midcingulate cortex (aMCC), sgACC and AI in SE [8]. A ventro-dorsal gradient of activation within the ACC according to SE duration was described, suggesting that sgACC and aMCC process different phases of SE. Accordingly, intracerebral neuronal recordings in humans within the sgACC and AI showed increased activity during CBT-exclusion compared to CBT-inclusion [9]. The latency of sgACC

activations after CBT-exclusion decreased across blocks, whereas AI pattern of activation faded in intensity across blocks of SE. Researchers proposed that the sgACC acts “to signal rapidly the social value of exclusion” whereas the AI plays a role in “the subjective feeling of SE” [9]. Finally, a review looking at the temporal dynamics of SE in CBT proposed that the sgACC was involved in an early stage processing whereas the AI was activated during a late stage corresponding to emotional regulation [10]. Taking together, these results comfort the idea that sgACC and AI are both critical in encoding SE signals. Interestingly, they are functionally and anatomically connected [11,12].

At the psychopharmacological level, oxytocin (OXT) is a neuropeptide involved in affiliative behaviors that stimulate pro-social behaviors [13,14]. Studies have shown that systemic OXT administration in humans increases trust, generosity, and attachment [13,15,16]. It also facilitates social approach by enhancing the recognition of social cues including face perception [17]. For example, when presented black and white neutral faces, men who received intranasal OXT administration had longer and more frequent gazes to central areas of the face, including the eye area [18]. The strength of social bonds was also positively correlated with blood OXT concentrations [14]. OXT might therefore contribute to facilitate interpersonal communication by increasing positive approach-related behavior. In rodents, endogenous and exogenous OXT also facilitate pro-social behavior, by decreasing anxiety levels and thus social avoidance [19,20]. Of interest, oxytocin receptors (OTR) are enriched within the AI and sgACC of both humans and rodents [21,22]. Studies showed that the activation of OTR modulates insular activity in both species, suggesting that the insula might play a role in facilitating pro-social behavior [20,23]. For example, the inhibition of OTR in rodents lead to reduced social exploration toward a novel conspecific, highlighting the pro-social effects of OXT [20].

Some rodent models have been designed to probe the neural and cellular basis of SE [24,25]. However, these rodents' models are based on the induction of physical stress, which may question their face and construct validity since daily SE situations in human situation do not imply physical stress, even in targeted rejection. For example, SE has been experimentally modelled by restraining an animal in the presence of free peers, thereby inducing increased anxiety-like behavior compared to inclusion [26]. Thus, in such paradigm, the SE-induced effects are, at least in part, due to the physical contention and associated stress. There is hitherto no rodent model of SE: 1) that is not associated with physical threat or hurt, and 2) that is based on the exclusion of peers belonging to the same strain, thereby limiting our understanding of the neural and cellular substrates of SE.

In the present study, we investigated whether sgACC and AI contribute to detect SE cues or to regulate SE distress or both. For this, we designed a rat analogue of CBT (rat-CBT) to investigate social correlates of SE and its control by OXT in sgACC (Infralimbic cortex or area 25, A25) [27] and AI (the agranular insular cortex). We then causally tested the contribution of each structure to SE and its related affective behaviors.

## **METHODS AND MATERIALS**

### ***Subjects***

Subjects were male Lister Hooded rats (Charles River UK) weighing 200-240 g at the start of the experiment. Rats were pair-housed in standard Plexiglas cages with food and water available ad libitum in a 12:12 light-dark cycle (lights on at 8AM). Experiments were conducted according to the European Union's Directive 86/609/EEC and to the French animal ethics committee (protocol 02104.01).

### ***Behavioral testing***

#### *Rat-CBT: social inclusion or social exclusion*

The apparatus and the different stages of learning are fully described in Supplemental Information. Briefly, it consisted in 3 operant chambers that communicated together with corridors. Learning was realized in an open configuration of the apparatus (Figure 1A). Through an operant condition procedure, rats learned to associate a lever press in one given operant chamber to the delivery of a food pellet in the homolateral chamber. Rats also learned to associate visual and auditory cues with the chamber with active levers, i.e. which rat is going to press a lever and to deliver a pellet in one of the two other chambers.

## Testing

The testing phase took place following the three conditioning phases. In this phase, one rat was placed in each chamber in the closed configuration of the apparatus (Figure 1A). Rats of a same triad were not housed together, and those triads were kept throughout the experiment. Two conditions were defined: SI and SE which consisted of thirty and thirty-three trials, respectively. Visual and auditory cues were manipulated in such a way that 10 random trials in SI, and that the first 3 trials, and then one tenth of trials in SE were associated with the delivery of a pellet for each rat.

### *Social behaviors*

The social preference test (SPT) based on Crawley's three-chamber sociability and social novelty test was used to assess social behaviors [28]. The apparatus consisted in a Plexiglas rectangular field (120x60x40cm) divided in three areas, which were delineated by walls with a 10x12cm opening allowing rats to move freely between all three areas (Med Associates, Bio-Concept Scientific) (Figure 1B). On each left and right chamber, there were stainless steel wire cages (20x25cm) allowing sensory contacts with an unfamiliar rat. Illumination was stable at 80 lux in each area.

First, the test rat was placed in the middle area for a 10-min habituation session. Second, to assess sociability, the test rat was exposed to an unfamiliar rat ("stranger 1") in one area and to an empty wire cage in the opposite area during a 10-min session (random, Figure 1B). Rats were then removed and the whole apparatus cleaned with diluted detergent to remove any odorant cues. Third, to investigate the preference for social novelty, the test rat was exposed to "stranger 1" who has then become familiar and to a new unfamiliar rat ("stranger 2") who was

placed inside the previously empty wire cage during a last 10-min session (Figure 1B). Behavior was recorded using the TopScan video tracking software (CleverSys Inc., VA, USA). The variables measured in the two conditions were the duration of time spent and the latency of entry in each area.

### *Depressive-like behaviors*

Depressive-like behaviors were assessed with the forced swimming test (FST) procedure as per Slattery & Cryan [29]. Briefly, rats were placed in a Plexiglas cylinder (50cm height, 31cm diameter) filled with 30cm of water maintained at 23-25°C. An initial 15-min pre-test was followed 24h later by a 5-min test during which behaviors were recorded with a digital video camera. Rats' behaviors, i.e. immobility, swimming and climbing, were manually scored by an experienced observer, naïve of the experimental conditions (SI vs. SE).

### *Anxiety behaviors*

Open field test (OFT). Rats were placed in the center of an unfamiliar open field (68x68x40cm) for 7-min. The field was illuminated with an intensity of 160 lux. The total covered distance and time spent in the center and periphery of the field were measured. The TopScan software (Clever Sys Inc., VA, USA) and a video tracking system were used to record and analyze locomotor activity during the OFT.

Grooming. Post-FST-induced grooming behaviors were recorded with a digital video camera during 5 min. The time spent and the latency of onset of the first bout of grooming were scored by an observer blind to experimental conditions [30].

### ***Stereotaxic surgery***

Rats were anesthetized by an intraperitoneal injection of ketamine (Imalgène® 1000, Merial, Lyon, France) and xylazine (Rompun® 2%, Bayer, Puteaux, France) at a dose of 100mg/kg and 8 mg/kg, respectively. After a hole was drilled in the skull, a 10µl Hamilton syringe (model 701, Phymep, Paris, France) was plunged in left and right A25 (coordinates relative to Bregma: anteroposterior +3.44mm, mediolateral ±0.4mm, dorsoventral -5mm), or in left and right AI (coordinates relative to Bregma: angle  $\alpha$  20°, anteroposterior +1.44mm, mediolateral ±2.6mm, dorsoventral -3.4mm). Rats with lesions were bilaterally injected with 0.5µl of 0.09M quinolinic acid (Sigma-Aldrich) at an infusion rate of 0.2µl/min. To allow local diffusion of the drug, the syringe was kept in the brain for 2 min after the end of the injection. Control rats received an identical sham surgical procedure without injection.

### ***Drug administration***

Oxytocin (Sigma-Aldrich) was dissolved in 0.9% saline solution and administered by intraperitoneal injection at a concentration of 0.5mg/kg [31]. Vehicle injections of saline were also delivered via systemic administration at the same volume.

### ***Histological analyses***

Animals were euthanatized by decapitation. Brains were harvested and snap-frozen in isopentane before immediate storage at -80°C until sectioning. Coronal sections (16µm) were performed on a cryostat (Leica Biosystems, IL), mounted on glass slides and stored at -80°C.

cFos Immunohistochemistry and Cresyl Violet staining are fully described in the Supplemental Information.

### ***Experimental procedure***

Five distinct experiments were conducted: three experiments in rats (Experiments 1-3) and two experiments in Humans (Experiments 4-5). Experimental procedures for Experiments 1 & 2 were depicted in Figure 1C. Experiments 3-5 were described in Supplemental Information.

Concerning Experiments 1 & 2, male Lister Hooded rats were received at postnatal day P35 or P42. After a rest week, they were handled daily and weighted weekly. Experimentations took place between P50 and P200 and occurred at the same time 5 days a week between 9:00 AM and 5:00 PM.

#### Experiment 1: Consequences of SE on social behaviors (Figure 1C)

Twenty-six rats were randomly divided into three groups (n=8 each): SI and administration of saline (SI+SAL), SE and administration of saline (SE+SAL), and SE and administration of OXT (SE+OXT). After the rat-CBT learning procedure, rats performed a pre-FST session the day before testing. Testing consisted in one session of rat-CBT test allowed to put each animal in either SI (SI+SAL) or SE (SE+SAL and SE+OXT). Immediately after rat-CBT, either OXT (SE+OXT) or saline solution (SI+SAL and SE+SAL) were administered. Five minutes after rat-CBT, rats performed SPT and FST. Rats were euthanized 45 minutes after infusion for brain extraction and cFos immunohistochemistry.

## Experiment 2: Consequences of SE on affective behaviors (Figure 1C)

After the rat-CBT learning procedure, 27 rats performed a pre-FST session the day before pre-surgical testing. Pre-surgical testing took place over two days. Rat-CBT allowed to put randomly rats in SI or in SE on day 1, counter balanced on day 2. After each of both CBT sessions, rats performed a 10 min OFT session, a 5 min FST session and a 5 min induced-grooming. The following week, rats went through stereotaxic surgery, followed by a 10-days recovery period. Rats were randomly divided into three groups: A25-lesioned rats (n=9), AI-lesioned rats (n=9), and sham (n=9). Sham lesion targeted either A25 (n=4) or AI (n=5). Rats performed testing sessions again, counterbalanced. Finally, the day after testing sessions, all rats were put in SE with the rat-CBT and were then euthanized after 45 min. Brains were then immediately harvested for cFos immunohistochemistry. cFos expression was measured in A25 for AI-lesioned rats and conversely. The extent of lesions was assessed using Cresyl Violet staining.

### **Statistical analyses**

Statistical analyses were conducted with Statistica (StatSoft Inc., Tulsa 2011). Parametric or non-parametric tests were used according whether datasets met the assumption of normality.

Experiment 1: One-way ANOVA and Kruskal-Wallis tests were used to compare the mean time spent in each chamber and mean latency of entry in social areas between groups (SI+SAL, SE+SAL and SE+OXT). Post hoc tests consisted in Tukey's HSD and Dunn's multiple comparison post hoc tests, respectively. Repeated measures ANOVA was used to assess the effect of time on the proportion of rats in the social area across groups.

Experiment 2: Before lesion, Student's paired t-test were used to compare mean immobility time (FST), mean proportion of time spent in the center of the arena (OFT) and mean grooming

duration after SI and SE in all rats. After lesion, one-way ANOVA and Tukey's HSD post hoc test were used to compare the same variables after SI and SE between groups (A25-, AI-, and sham-lesions). Mann-Whitney tests were used to compare cFos expression between groups. For all analyses, the alpha risk was set at 0.05 and statistical trends at 0.1.

## RESULTS

### ***Experiment 1: SE and OXT administration altered the onset of social interaction and neuronal activity in A25 and AI***

Regarding social behaviors, time spent in the different chambers in the SPT did not differ between groups neither in the sociability condition nor in the social novelty condition (Figure 2A-B). The latency of the first entry was higher in SE+SAL, as compared with SI+SAL and E+OXT, in the social novelty condition, but not in the sociability condition (Figure 2C). The temporal dynamics of the initiation of social interactions were then examined on the first 30 seconds by comparing area under the curve of the proportion of rats entered in the social chamber. Although no between-groups difference was found in the sociability condition, the proportion of SE+SAL rats in the social chamber was lower than SI+SAL and SE+OXT rats (Figure 2D-E). These results showed that SE may break the initiation of new social interactions, which was reversed by OXT.

Regarding affective behaviors, SE did not impact immobility duration during the FST (Figure 2F).

Regarding neuronal substrates, cFos activation was quantified to measure A25 and AI neuronal activation in response to rat-CBT conditions and administration of OXT or saline (Figure 2G). A25 neuronal activation was greater in SE+SAL and SE+OXT in comparison with SI+SAL, suggesting that A25 responds more specifically to SE, and not to OXT (Figure 2H). AI neuronal activation was diminished in SE+SAL compared with SI+SAL and SE+OXT, suggesting that SE affected AI activation which was reversed by OXT (Figure 2I).

## ***Experiment 2: A25 excitotoxic lesions reversed SE-induced depressive-like behavior and reduced AI activity***

Regarding brain lesions, the extent of A25 and AI lesions were mapped with a standardized atlas (Figure 3A) [32]. No visible lesion was observed in three rats, and three rats died in the following of the surgical procedure. Therefore, six rats were excluded from analyses. Finally, there were 8 sham-lesioned, 7 A25-lesioned and 6 AI-lesioned rats in the final sample.

Regarding anxiety behaviors, OFT performances did not differ (1) between SI and SE in baseline (Figure 3B), (2) between groups after surgery (Figure 3C), and (3) between pre- and post-lesion (Figure 3D).

Regarding depressive-like behaviors, in contrast to Experiment 1 where SE had no effect on immobility duration, rats displayed a significant increase in immobility duration after SE compared with SI before but not after surgery (Figure 3E-F). However, A25 lesions induced a significant decrease in immobility duration after SE vs. SI when comparing before and after surgery (Figure 3G). No significant variation was observed for AI-lesions and sham.

Regarding grooming behaviors, rats displayed a trend in increased grooming duration following SE compared with SI before surgery (Figure 3H). No between group difference was observed after surgery (Figure 3I-J).

Regarding neuronal substrates, cFos activation was analyzed in A25 and AI in response to SE (Figure 3K). AI lesion had no effect on the level of activation of A25 (Figure 3L), however A25 lesions decreased the level of AI activation in response to SE (Figure 3M).

### ***Supplemental Experiment 3: Rats demonstrated social behaviors in the rat-CBT***

We conducted an experiment showing that rat-CBT-related behaviors had a social component with rats able to take into account the presence of other animals in the apparatus and to modulate their behaviors in consequence. The experiment was fully described in Supplemental Information.

### ***Supplemental experiments 4 and 5: Impact of food reward and the ability to signal the wish to receive the ball on CBT-induced social distress***

There are two major experimental differences between human- and rat-CBT: (1) the use of food rewards in rat- but not human-CBT, and (2) rats may attract the attention of peers during the task, but not humans. In order to assess whether these methodological differences may impact our results, we conducted two separated experiments in humans, which showed that both food reward and the ability to signal the wish to receive the ball did not significantly impact SE-related distress. Both experiments were fully described in Supplemental Information.

## DISCUSSION

The present study investigated the respective role of the infralimbic cortex (area 25) and AI in SE. Using an innovative task, the rat-CBT, we found that SE increased depressive-like behaviors, which was reduced by A25 lesions. Consistent with our hypothesis, A25 activation was increased following rat-CBT-SE compared with SI. However, A25 activation was not modulated by AI-lesions, suggesting that SE signals were processed by A25 upstream of AI. Additionally, SE altered social behaviors by increasing rats' latency to initiate new social interactions. AI activation was found reduced after SE, also in A25 lesioned rats. Interestingly, AI activation and SE-related behavioral outcomes were reversed by OXT, suggesting that AI was implicated in SE regulation. Taking together, our findings showed that A25 and AI were differentially involved in processing SE, in early SE phases for A25 and in late phases for AI.

Both AI and ACC were known to be major actors in emotional and negative affect processing [33,34]. Specifically, the AI, involved in the Salience Network [35], was an integrative hub that receives and refines salient stimuli in preparation for adequate behavioral outcomes [36,37]. Lesions of ACC in Humans altered behaviors by producing symptoms of apathy, emotional instability, or reduced distress [38]. Interestingly, both regions shared a structural specificity with the presence of bipolar spindle neurons named Von Economo neurons (VENs) within the agranular insula and layer V of the ACC in great apes [39,40]. Due to their large axons, VENs may contribute to the rapid communication between AI, ACC, and other hubs involved in social salience, which may be required for fast-modulation and integration of salient social stimuli [33,36]. Although both regions were consistently activated after SE exposure [5,7], we found decreased AI-activation following SE. In a review summarizing brain imaging data of SE, researchers proposed that SE may be processed through different stages, with early stages

reflecting a primary reaction to SE [10]. sgACC would contribute to the early processing, whereas the AI would intervene at a later stage and act as a regulator of emotions. These results were in accordance with our hypothesis placing sgACC as a primary actor in SE as an integrator of social cues input, and the AI as a regulator of these signals leading to an adapted behavioral outcome, here in the context of social interactions.

Our results may appear discrepant regarding the SE effects on depressive-like behaviors. In the first experiment, we found no modification of depressive-like behavior after SE compared to SI; in the second experiment, SE actually induced depressive-like behaviors. The main difference was linked to the SPT, added in Experiment 1 and absent in Experiment 2, between rat-CBT and the measurement of depressive-like behaviors. Even though this manipulation occurred in a short period of time, exposure to a social situation may have muted the manipulation effect of the rat-CBT. Indeed, increased social support in Humans was associated with lower reported levels of physical and social pain induced by the CBT, as well as decreased sgACC activation [41]. Studies conducted in rodents also suggested that being in the presence of conspecifics, a phenomenon named “social buffering”, reduced animals’ levels of stress and anxiety [42].

We observed reduced latency of initiation in social interactions after OXT administration in socially excluded rats. OXT is well known to facilitate pro-social behaviors in both humans [16,43,44] and rodents [19,20,45], by enhancing partner preference and the duration of social exploration. In affective disorders such as major depressive disorder where subjects experience increased sensitivity to SE [46], it has been found lower plasma OXT levels following SE in comparison with healthy subjects [47]. This supports the idea that OXT plays an important role in the initiation and maintenance of social bonds, which can be altered in disorders such as

depression. OXT increased AI neuronal activity to similar levels than socially included rats, in agreement with findings showing that administering OXT altered AI activity, due to the high density of OTR [20]. OXT might therefore facilitate insular activation and the detection of salient social stimuli in order to produce adapted behavioral outcomes. Regarding the role of AI in interoceptive awareness, we could hypothesize that the OXT-related effect of social buffering could be related to a diminished SE-related changes in interoception. Indeed, it has been shown that SE altered interoceptive accuracy [48] and that interoceptive abilities were associated with stronger regulation strategies after ostracism [49]. However, the relationship between interoception and SE required clarification, especially at the neuronal levels.

One may ask whether food-driven behaviors, as observed in the rat-CBT, are actually social. We have challenged this issue by two different approaches. First, when rats have the choice between keeping a food reward or sharing with a peer in an adjacent chamber, they chose the sharing option significantly more frequently than chance, showing a social component of the behavior. Accordingly, rodents demonstrated altruistic and empathic behaviors in prior studies [50]. Second, we showed that using food rewards in the human cyberball task did not affect the behavioral outcomes of SE, suggesting that food rewards did not impact the social component of the cyberball. Overall, we can conclude that the behavioral similarities found in the present study with human studies cannot be solely attributed to the use of food reward, and included social behaviors.

In summary, our results suggest that the sgACC and AI are two important actors in SE. The A25 may act upstream of the AI and be activated in response to SE, whereas the AI might play a role in the regulation of the behavioral outcome. In addition, our findings support the

involvement of OXT as a pro-social neuropeptide that could be potentially used in therapeutic interventions in affective disorders with social impairments.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

This study was in part supported by grants from the French National Research Agency ("Agence Nationale pour la Recherche", SAMENTA 2012 (Santé Mentale et Addictions), projet SENSO). This work was partly carried out in the Histomics platform of the ICM and we thank all technical staff involved. All animal work was conducted at the ICM PHENOPARC Core Facility (head: Magali Dumont/Philippe Ravassard, veterinarian: Corina Dussaud). We thank Nadège Sarrazin, Delphine Roussel, and Joanna Droesbeke from the PHENO-ICMice for their help. The Core is supported by 2 "Investissements d'avenir" (ANR-10- IAIHU-06 and ANR-11-INBS-0011-NeurATRIS) and the "Fondation pour la Recherche Médicale". DB is supported by grants from the Leverhulme Trust (RPG-2016-117) and the Medical Research Council (MR/N02530X/1).

We thank Dr. Helen S. Mayberg for her comments and support.

## **DISCLOSURES**

The authors reported no financial conflict of interest.

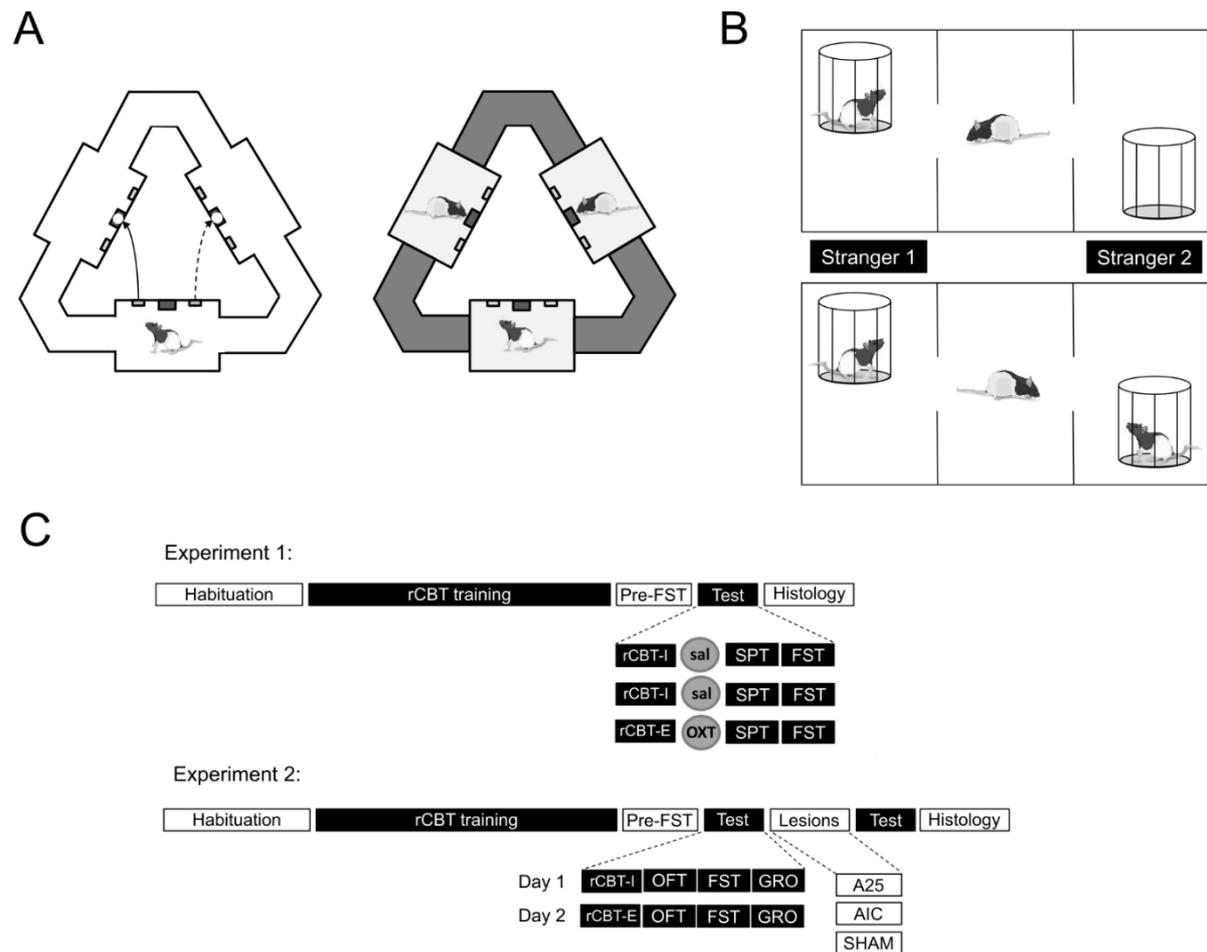
## REFERENCES

1. Baumeister RF, Leary MR. The need to belong: desire for interpersonal attachments as a fundamental human motivation. *Psychol Bull.* 1995;117:497–529.
2. Somerville LH, Heatherton TF, Kelley WM. Anterior cingulate cortex responds differentially to expectancy violation and social rejection. *Nat Neurosci.* 2006;9:1007–1008.
3. Twenge JM, Baumeister RF, Tice DM, Stucke TS. If you can't join them, beat them: effects of social exclusion on aggressive behavior. *J Pers Soc Psychol.* 2001;81:1058–1069.
4. Williams KD, Jarvis B. Cyberball: A program for use in research on interpersonal ostracism and acceptance. *Behav Res Methods.* 2006;38:174–180.
5. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science.* 2003;302:290–292.
6. Eisenberger NI. The neural bases of social pain: Evidence for shared representations with physical pain. *Psychosom Med.* 2012;74:126–135.
7. Masten CL, Eisenberger NI, Borofsky LA, Pfeifer JH, McNealy K, Mazziotta JC, et al. Neural correlates of social exclusion during adolescence: understanding the distress of peer rejection. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2009;4:143–157.
8. Rotge J-Y, Lemogne C, Hinfray S, Huguet P, Grynszpan O, Tartour E, et al. A meta-analysis of the anterior cingulate contribution to social pain. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2015;10:19–27.
9. Cristofori I, Moretti L, Harquel S, Posada A, Deiana G, Isnard J, et al. Theta signal as the neural signature of social exclusion. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 2013;23:2437–2447.
10. Wang H, Braun C, Enck P. How the brain reacts to social stress (exclusion) - A scoping review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;80:80–88.
11. Ongür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 2000;10:206–219.
12. Vertes RP. Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse.* 2004;51:32–58.
13. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature.* 2005;435:673–676.
14. Striepens N, Kendrick KM, Maier W, Hurlmann R. Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Front Neuroendocrinol.* 2011;32:426–450.
15. Zak PJ, Stanton AA, Ahmadi S. Oxytocin increases generosity in humans. *PloS One.* 2007;2:e1128.
16. Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Ochsner KN. Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends Cogn Sci.* 2011;15:301–309.
17. Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry.* 2008;63:3–5.
18. Schulze L, Lischke A, Greif J, Herpertz SC, Heinrichs M, Domes G. Oxytocin increases recognition of masked emotional faces. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36:1378–1382.

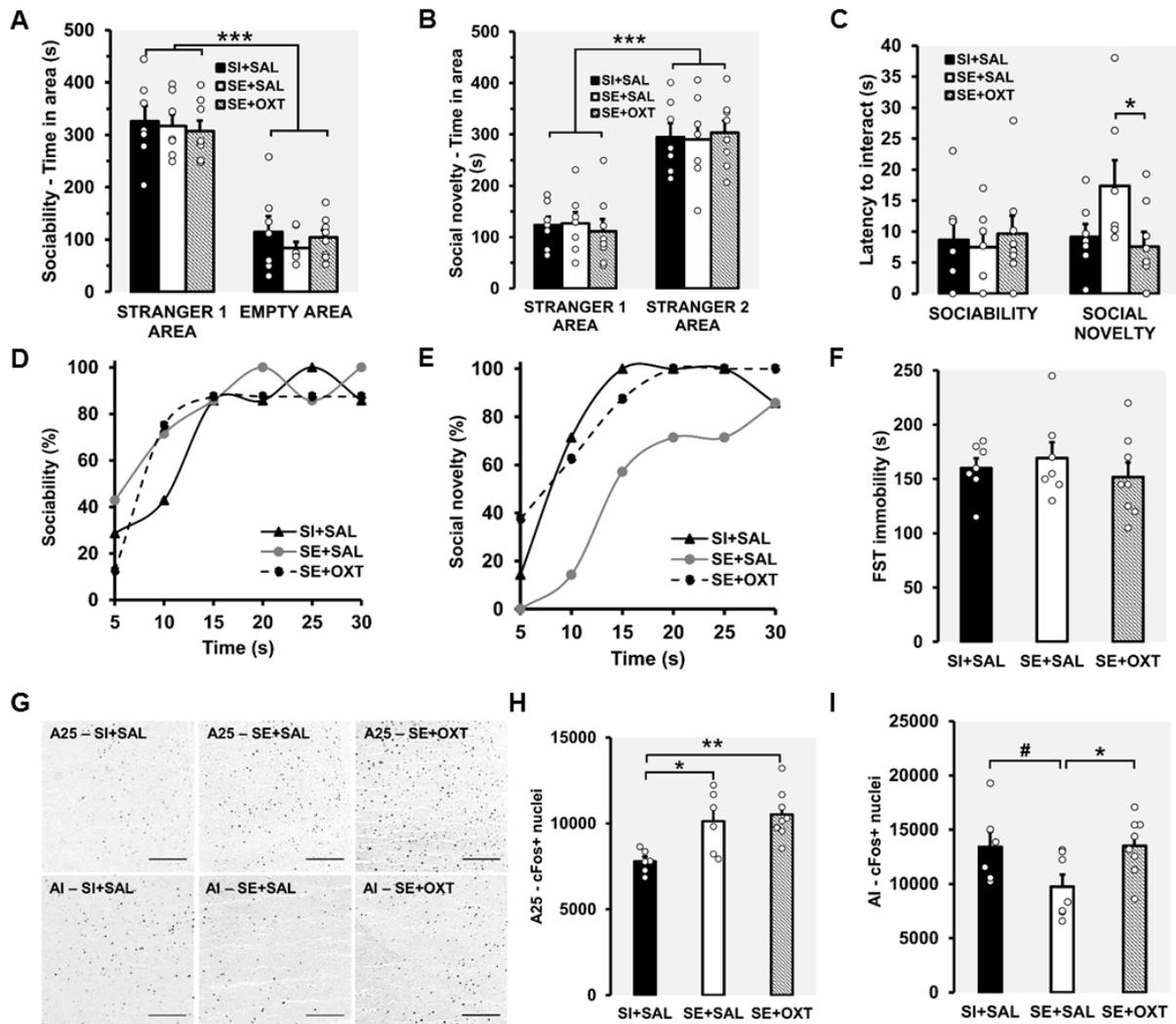
19. Lukas M, Toth I, Reber SO, Slattery DA, Veenema AH, Neumann ID. The neuropeptide oxytocin facilitates pro-social behavior and prevents social avoidance in rats and mice. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2011;36:2159–2168.
20. Rogers-Carter MM, Varela JA, Gribbons KB, Pierce AF, McGoey MT, Ritchey M, et al. Insular cortex mediates approach and avoidance responses to social affective stimuli. *Nat Neurosci*. 2018;21:404–414.
21. Boccia ML, Petrusz P, Suzuki K, Marson L, Pedersen CA. Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. *Neuroscience*. 2013;253:155–164.
22. Althammer F, Jirikowski G, Grinevich V. The oxytocin system of mice and men—Similarities and discrepancies of oxytocinergic modulation in rodents and primates. *Peptides*. 2018;109:1–8.
23. Riem MME, Bakermans-Kranenburg MJ, Pieper S, Tops M, Boksem MAS, Vermeiren RRJM, et al. Oxytocin Modulates Amygdala, Insula, and Inferior Frontal Gyrus Responses to Infant Crying: A Randomized Controlled Trial. *Biol Psychiatry*. 2011;70:291–297.
24. Selten J-P, Booij J, Buwalda B, Meyer-Lindenberg A. Biological Mechanisms Whereby Social Exclusion May Contribute to the Etiology of Psychosis: A Narrative Review. *Schizophr Bull*. 2017;43:287–292.
25. Koolhaas JM, Coppens CM, de Boer SF, Buwalda B, Meerlo P, Timmermans PJA. The Resident-intruder Paradigm: A Standardized Test for Aggression, Violence and Social Stress. *J Vis Exp JoVE*. 2013. 4 July 2013. <https://doi.org/10.3791/4367>.
26. Lee H, Noh J. Social exclusion intensifies anxiety-like behavior in adolescent rats. *Behav Brain Res*. 2015;284:112–117.
27. Vogt BA, Paxinos G. Cytoarchitecture of mouse and rat cingulate cortex with human homologies. *Brain Struct Funct*. 2014;219:185–192.
28. Moy SS, Nadler JJ, Perez A, Barbaro RP, Johns JM, Magnuson TR, et al. Sociability and preference for social novelty in five inbred strains: an approach to assess autistic-like behavior in mice. *Genes Brain Behav*. 2004;3:287–302.
29. Slattery DA, Cryan JF. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat Protoc*. 2012;7:1009–1014.
30. Kalueff AV, Aldridge JW, LaPorte JL, Murphy DL, Tuohimaa P. Analyzing grooming microstructure in neurobehavioral experiments. *Nat Protoc*. 2007;2:2538–2544.
31. Ramos L, Hicks C, Kevin R, Caminer A, Narlawar R, Kassiou M, et al. Acute prosocial effects of oxytocin and vasopressin when given alone or in combination with 3,4-methylenedioxymethamphetamine in rats: involvement of the V1A receptor. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2013;38:2249–2259.
32. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates - 7th Edition*. San Diego: Academic Press; 2013.
33. Craig ADB. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:59–70.
34. Shackman AJ, Salomons TV, Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ. The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:154–167.

35. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2007;27:2349–2356.
36. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*. 2010;214:655–667.
37. Gogolla N. The insular cortex. *Curr Biol*. 2017;27:R580–R586.
38. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. 2000;4:215–222.
39. Allman JM, Watson KK, Tetreault NA, Hakeem AY. Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *Trends Cogn Sci*. 2005;9:367–373.
40. Butti C, Santos M, Uppal N, Hof PR. Von Economo neurons: clinical and evolutionary perspectives. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2013;49:312–326.
41. Onoda K, Okamoto Y, Nakashima K, Nittono H, Ura M, Yamawaki S. Decreased ventral anterior cingulate cortex activity is associated with reduced social pain during emotional support. *Soc Neurosci*. 2009;4:443–454.
42. Kikusui T, Winslow JT, Mori Y. Social buffering: relief from stress and anxiety. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2006;361:2215–2228.
43. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:524–538.
44. Shamay-Tsoory SG, Abu-Akel A. The Social Salience Hypothesis of Oxytocin. *Biol Psychiatry*. 2016;79:194–202.
45. Williams JR, Insel TR, Harbaugh CR, Carter CS. Oxytocin administered centrally facilitates formation of a partner preference in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *J Neuroendocrinol*. 1994;6:247–250.
46. Kupferberg A, Bicks L, Hasler G. Social functioning in major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;69:313–332.
47. Jobst A, Sabass L, Palagyi A, Bauriedl-Schmidt C, Mauer MC, Sarubin N, et al. Effects of social exclusion on emotions and oxytocin and cortisol levels in patients with chronic depression. *J Psychiatr Res*. 2015;60:170–177.
48. Durlak C, Tsakiris M. Decreased interoceptive accuracy following social exclusion. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*. 2015;96:57–63.
49. Pollatos O, Matthias E, Keller J. When interoception helps to overcome negative feelings caused by social exclusion. *Front Psychol*. 2015;6:786.
50. Bartal IB-A, Decety J, Mason P. Empathy and Pro-Social Behavior in Rats. *Science*. 2011;334:1427–1430.

# FIGURES

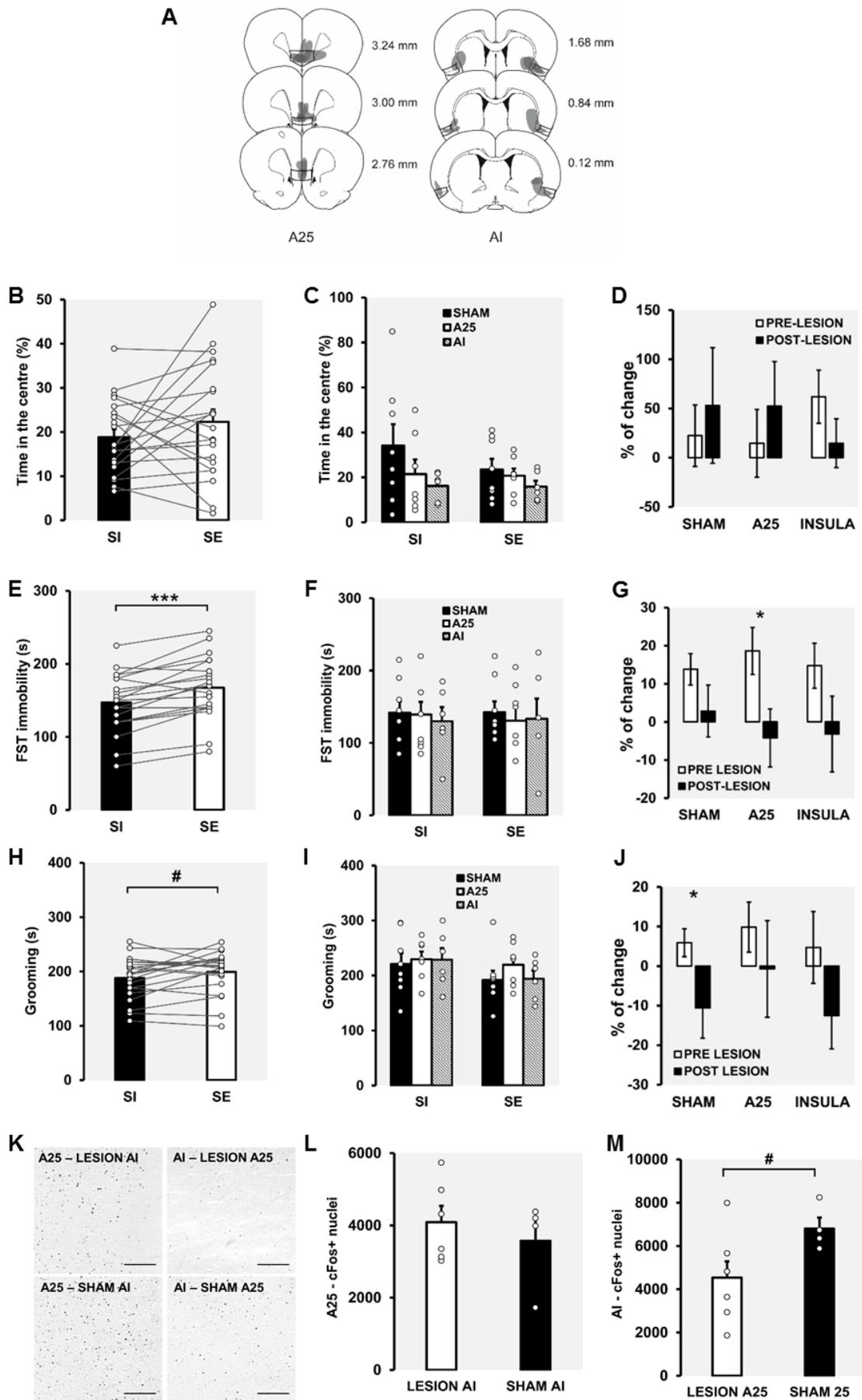


**Figure 1. Experimental task and design.** (A) Schematic top-view of the configurations of the rat-CBT apparatus: open and closed configurations. (B) Schematic representation of the Social Preference Test with the sociability (top) and preference for social novelty (bottom) configuration. (C) Experimental design of experiment 1 and 2. rCBT: rat-Cyberball task; I: inclusion; E: exclusion; FST: Forced Swimming Test; SPT: Social preference test; sal: saline; OXT: oxytocin; OFT: Open field test; GRO: induced *grooming*.



**Figure 2. SE and OXT administration alter the onset of social interaction and neuronal activity in A25 and the insula.** (A) Mean ( $\pm$  SEM) time spent in each area in the sociability condition of the SPT. Rats spent more time in social chamber with "stranger 1" than in non-social chamber with the empty cage, independently of the group belonging ( $n = 22$ ;  $F_{\text{CHAMBER}}(1, 19) = 84.40$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.82$ ;  $F_{\text{GROUP}}(2, 19) = 1.50$ ,  $p = 0.25$ ,  $\eta^2 = 0.14$ ). (B) Mean ( $\pm$  SEM) time spent in each area in the preference for social novelty condition of the SPT. Rats spent more time in the chamber with the unfamiliar rat ("stranger 2") compared with the one containing the familiar one ("stranger 1"), independently of the group belonging ( $n = 22$ ;  $F_{\text{CHAMBER}}(1, 19) = 46.36$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.71$ ;  $F_{\text{GROUP}}(2, 19) = 0.01$ ,  $p = 0.99$ ,  $\eta^2 = 0.001$ ).

**(C)** Mean ( $\pm$  SEM) latency of the first entry in the new social area in both conditions of the SPT. In the sociability session, the latency of the first entry in the social chambers did not differ between groups ( $n = 22$ ;  $F_{\text{GROUP}}(2, 19) = 0.16$ ,  $p = 0.85$ ,  $\eta^2 = 0.02$ ). In the preference for social novelty, the latency was higher in SE+SAL, as compared with SI+SAL and E+ OXT ( $n = 22$ ;  $H_{\text{GROUP}} = 6.10$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2 = 0.03$ ). **(D)** Temporal dynamic of the first 30 seconds on the SPT for the sociability condition. Each point represents the proportion of rats in the social area at a given time. No difference was found for the sociability condition ( $n = 22$ ;  $F_{\text{GROUP}}(2, 19) = 0.72$ ,  $p = 0.50$ ,  $\eta^2 = 0.07$ ). **(E)** Temporal dynamic of the first 30 seconds on the SPT for the preference for social novelty condition. Each point represents the proportion of rats in the novel social area at a given time. There was a group effect for the preference for social novelty condition ( $n = 22$ ;  $F_{\text{GROUP}}(2, 19) = 3.97$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2 = 0.30$ ). Post hoc analyses indicated a significant difference between the SE+OXT and SE+SAL groups, and a statistical trend between SE+SAL and SI+SAL groups. **(F)** Mean ( $\pm$  SEM) duration of immobility during the forced swimming test. No difference was found between groups ( $n = 22$ ;  $F_{\text{GROUP}}(2, 19) = 0.48$ ,  $p = 0.63$ ,  $\eta^2 = 0.048$ ). **(G)** Representative photomicrographs of c-Fos expression 45 min after rat-CBT and administration of saline or OXT. Scale bar: 50 $\mu$ m. **(H)** Quantification of the mean ( $\pm$ SEM) number of c-Fos positive nuclei in A25. A group effect was found ( $n = 22$ ;  $F_{\text{GROUP}}(2, 17) = 7.33$ ,  $p < 0.01$ ,  $\eta^2 = 0.46$ ). *Post-hoc* comparisons showed higher activation in SE+SAL and SE+OXT groups compared with the SI+SAL control group ( $p < 0.05$  for SI+SAL and SE+SAL;  $p < 0.01$  for SI+SAL and SE+OXT). **(I)** Quantification of the mean ( $\pm$ SEM) number of c-Fos positive nuclei in the AI. A group effect was found ( $n = 22$ ;  $F_{\text{GROUP}}(2, 18) = 3.62$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2 = 0.30$ ). *Post-hoc* comparisons revealed a statistical trend to a lower activation in SE+SAL group compared with SI+SAL and SE+OXT groups ( $p = 0.09$  for SI+SAL and SE+SAL,  $p = 0.06$  for SE+SAL and SE+OXT). \*\*\* $p < 0.001$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \* $p < 0.05$ ; #  $p < 0.1$ .



**Figure 3. A25 excitotoxic lesions reverse SE-induced depressive-like behavior and reduce insular activity.** (A) Representation of the extent of A25 and AI lesions. Anterior-posterior coordinates were given relative to the bregma. Greyscale shading indicates the extent of the lesions. (B) Mean ( $\pm$ SEM) proportion of time spent in the center of the arena during baseline OFT. No difference was found between social inclusion and social exclusion ( $n = 21$ ,  $t(20) = -1.24$ ,  $p = 0.23$ ,  $d = 0.27$ ). (C) Mean ( $\pm$ SEM) proportion of time spent in the center of the arena during post-lesion OFT. After surgery, there was no group effect on the proportion of time spent in the center of the arena, in either condition ( $n = 21$ ;  $F_{\text{INCLUSION}}(2, 18) = 0.61$ ,  $p = 0.56$ ,  $\eta^2 = 0.06$ ;  $F_{\text{EXCLUSION}}(2, 18) = 0.95$ ,  $p = 0.40$ ,  $\eta^2 = 0.10$ ). (D) Mean variation of the proportion of time spent in the center of the arena during OFT after social exclusion, before and after lesion. No significant difference was found (sham:  $n = 8$ ,  $t(7) = -0.42$ ,  $p = 0.68$ ,  $d = 0.15$ ; BA25:  $n = 7$ ,  $t(6) = -0.97$ ,  $p = 0.37$ ,  $d = 0.37$ ; AI:  $n = 6$ ,  $t(5) = 1.92$ ,  $p = 0.13$ ,  $d = 0.86$ ). (E) Mean ( $\pm$ SEM) duration of FST immobility before surgery. Immobility duration was higher after social exclusion than after social inclusion ( $n = 21$ ,  $t(20) = -5.13$ ,  $p < 0.001$ ,  $d = 1.12$ ). (F) Mean ( $\pm$ SEM) duration of immobility during the FST post-lesion. No between-group difference was observed ( $n = 21$ ;  $F_{\text{INCLUSION}}(2, 18) = 0.12$ ;  $p = 0.99$ ,  $\eta^2 = 0.01$ ;  $F_{\text{EXCLUSION}}(2, 18) = 0.10$ ,  $p = 0.90$ ,  $\eta^2 = 0.01$ ). (G) Mean pre- and post-surgery variation of the duration of immobility during the FST after social exclusion compared to social inclusion. There was no significant difference within the sham-lesioned ( $n = 8$ ,  $t(7) = 1.20$ ,  $p = 0.27$ ,  $d = 0.42$ ) and the AI-lesioned group ( $n = 6$ ,  $t(5) = 1.46$ ,  $p = 0.20$ ,  $d = 0.59$ ). A25 lesions however significantly decreased immobility time compared with pre-lesion ( $n = 7$ ,  $t(6) = 3.31$ ,  $p < 0.05$ ,  $d = 1.25$ ). (H) Mean ( $\pm$ SEM) duration of induced-grooming before surgery. There was a trend in increased grooming duration following social exclusion compared with social inclusion ( $n = 21$ ,  $t(20) = -1.79$ ,  $p = 0.07$ ,  $d = 0.39$ ). (I) Mean ( $\pm$ SEM) duration of induced-grooming after surgery. After lesion, there were no difference between groups ( $n = 21$ ;  $F_{\text{INCLUSION}}(2, 18) = 0.07$ ,  $p = 0.93$ ,  $\eta^2 =$

0.01;  $F_{\text{EXCLUSION}}(2, 18) = 0.92, p = 0.42, \eta^2 = 0.10$ ). **(J)** Mean pre- and post-surgery variation of the duration of induced-*grooming* after social exclusion compared to social inclusion. No significant effect was observed, except in sham lesioned rats (sham:  $n = 8, t(7) = 2.41, p < 0.05, d = 0.85$ ; A25:  $n = 7, t(6) = 0.89, p = 0.41, d = 0.34$ ; AI:  $n = 6, t(5) = 1.13, p = 0.31, d = 0.46$ ). **(K)** Representative photomicrographs of c-Fos expression 45 min after exposure to rat-CBT-SE. Scale bar: 50 $\mu\text{m}$ . **(L)** Quantification of the mean ( $\pm\text{SEM}$ ) number of c-Fos positive nuclei in A25. There was no difference between AI-lesioned and sham-lesioned rats ( $n = 21; U = 7.00, p = 0.54$ ); **(M)** Quantification of the mean ( $\pm\text{SEM}$ ) number of c-Fos positive nuclei in AI. A25-lesioned rats had lower c-Fos positive nuclei than sham-lesioned rats ( $U = -1.98, p < 0.05$ ) \*\*\* $p < 0.001$ ; \* $p < 0.05$ .

<b>Supplemental Materials and Methods</b>
---

### ***Rat-cyberball***

#### Apparatus

Two custom-made apparatus (Med Associates, Bio-Concept Scientific) consisted of three operant conditioning chambers (25x25x32cm) housed together inside a sound attenuating cubicle. Plexiglas corridors connected the three operant chambers together. Chambers could be manually isolated with plastic guillotine doors allowing different configurations (Figure 1A). On the front wall, two retractable levers were located under two windows giving onto the other two chambers, which could be manually closed. The food tray was located between the two levers; a light illuminated the food tray upon reinforcers delivery (45 mg banana-flavored sucrose pellet, Dustless Precision Pellets<sup>®</sup>; Bio-Serv). A house light and a speaker delivering three different sounds, each specific to one chamber, were located on the left wall. A ventilating fan positioned at the top of each apparatus supplied a background masking noise.

#### Habituation

Each rat was initially habituated to banana-flavored sucrose pellets in their homecage in order to avoid neophobia. Each rat was then habituated to the operant chambers during a 20-min session. The apparatus was in an open configuration (Figure 1A) allowing the animal to move freely and explore the three chambers. Only lights of the food trays containing 5 sucrose pellets

each were on. The habituation was acquired when the 15 pellets were eaten. The habituation session was repeated if necessary.

### Operant conditioning learning

Operant conditioning was split into three main phases using the open configuration of the apparatus (Figure 1A). Rats were trained to associate one lever press to the delivery of one pellet, with a fixed-ratio of 1, in the chamber homolateral to the lever.

(1) The first phase consisted in 3 sessions. Each session lasted 15 min with one chamber defined as "active", i.e. in which levers were active, for the whole run. The house light in that chamber was turned on, indicating that levers were active. Levers were inserted simultaneously for an unlimited time until one was pressed by the rat. After lever press, the house light was turned off, the levers retracted, a 5-sec tone specific to the active chamber was emitted in the whole apparatus, and food reward was delivered in the food tray located in the chamber homolateral to the lever. The food tray's light was turned off as soon as the rat collected the reward. Trials were separated by a 10-sec inter-trial interval. A session was validated when the rat completed 15 successful trials.

(2) In the second phase, the "active" chamber was randomly picked (no more than two times in a row). The rat had to reach a success rate of at least 70% with a minimum of 20 successful trials to reach the third phase.

(3) In the third phase, rats were required to perform trials with defined time limits that are described in Supplemental Table1.

**Supplemental Table 1. rat-CBT training schedule.**

Training stage	Operant box (n°)	Stimulus duration (sec)			ITI (sec)	Criterion of validation
		Levers	Houselight	Food retrieval		
1-a	1	∞	∞	∞	10	≥ 20 correct trials
1-b	2	∞	∞	∞	10	≥ 20 correct trials
1-c	3	∞	∞	∞	10	≥ 20 correct trials
2	randomized	30	30	30	5	≤ 30% omission ≥ 20 correct trials
3-a	randomized	15	15	15	5	≤ 30% omission ≥ 20 correct trials
3-b	randomized	10	10	10	5	≤ 30% omission ≥ 20 correct trials
3-c	randomized	5	5	5	5	≤ 30% omission ≥ 20 correct trials

ITI: inter-trial interval; ∞: until the lever is pressed/food is retrieved.

## ***Histological analyses***

### *cFos Immunohistochemistry*

Immunohistochemistry was performed on coronal sections. Brain sections were post-fixed in 4% paraformaldehyde for 30 min prior to the beginning of the immunohistochemical protocol. Endogenous peroxidase activity was inhibited with 40% methanol and 1% hydrogen peroxide for 5 min at room temperature in 0.1M phosphate-buffered saline (PBS), followed by 5 min incubation in 0.2% Triton X-100 in PBS. Sections were then blocked with 4% bovine serum albumin in 0.1M PBS for 30 min before overnight incubation at 4°C with a rabbit polyclonal anti-cFos antibody (1:1000; ABE457; Millipore, MA) diluted in 0.02% thimerosal. The following day, sections were rinsed and incubated in 1:250 biotinylated horse anti-rabbit IgG antibody for 30 min at room temperature, followed by incubation at room temperature for 1h in 1:125 avidin-biotin complex (1:125; Vectastain Elite ABC HRP Kit, Vector Labs).

Immunostained cells were revealed following a 10-min incubation in 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) and 0.008% hydrogen peroxide, before being mounted in xylene.

The counting of cFos positive-cells in A25 and AI was performed using Fiji (Schindelin et al., 2012) after bright field acquisition of the slides in a Carl Zeiss Axio Scan Z1 at a resolution of 20x. cFos expression was bilaterally quantified in 12 sections for A25 of and 18 sections for the AI. An ROI of 250 $\mu$ m x 155 $\mu$ m and 275 $\mu$ m x 160 $\mu$ m were used to quantify in A25 and AI, respectively. cFos expression was bilaterally quantified in 12 sections for A25 and 18 sections for the AI. A ROI of 250 $\mu$ m x 155 $\mu$ m and 275 $\mu$ m x 160 $\mu$ m were used to quantify in A25 and AI, respectively.

#### *Cresyl Violet staining*

Sections were stained with cresyl violet to assess the extent of the lesions. Brain sections were put 1 min in ethanol baths at 50%, 70%, and 90% followed by 30 min at 100% to completely remove any trace of water. After 30 min, slides were quickly put in decreasing ethanol baths before being put 30 seconds in distilled water, 1min in cresyl violet and then 30 seconds in water to rinse the slides. It was followed by a quick dehydrating step in increasing ethanol before mounting in xylene. The extent of the lesions was analyzed based on the cytoarchitectonic structures from the rat stereotaxic atlas by Paxinos and Watson (40).

## Supplemental Experiments

### **Supplemental Experiment 3**

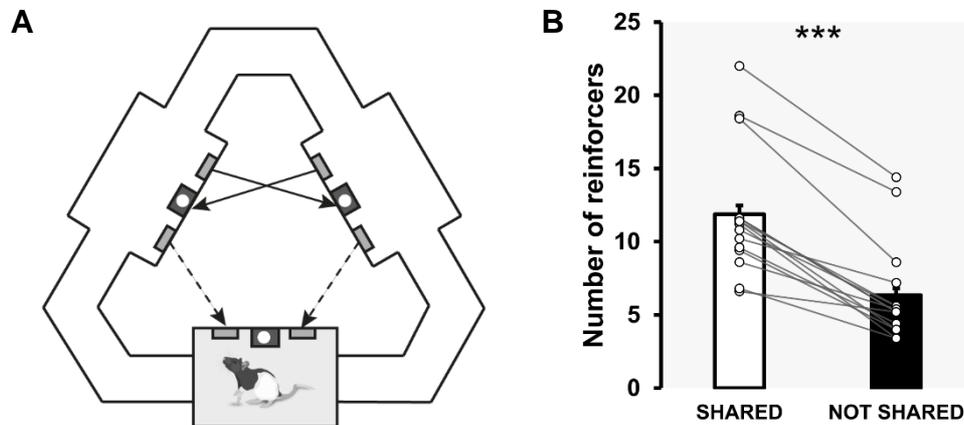
*Objectives:* to assess the social component of behaviors (lever press) in the rat-CBT

*Question:* Using cues in the rat-CBT and having the possibility to keep food pellets for themselves, do rats give food pellets to peers?

*Materials and Methods:* We used a partially closed configuration of the apparatus, characterized by one closed chamber that did not communicate with other chambers and two opened chambers that communicate together (Figure S1A). Two rats were engaged in the apparatus: one in the closed chamber and one in the two opened chambers. In this configuration, the "free rat" could send pellets to himself in one opened chamber (black arrow, Figure S1A) or to its peer in the closed chamber (dotted arrow, Figure S1A) with a probability of 50%. This test was repeated across 5 different sessions. The number of sucrose pellets allocated to the opened or closed chambers constituted our variable of interest. A one-way repeated measures ANOVA was used to compare the number of lever presses associated with the delivery of a pellet in opened chambers (to itself) vs closed chamber (to peer).

*Results:* Rats pressed significantly more levers associated with the delivery of pellets to the peer in closed chamber than to itself in opened chambers ( $n = 19$ ;  $13.56 \pm 0.83$  and  $8.46 \pm 0.76$  respectively;  $F_{CHOICE} (1,36) = 8.67, p < 0.01$ ; Figure S1B). No difference was found between sessions ( $F_{SESSION} (2,72) = 0.15, p = 0.86$ ).

*Conclusion:* This result showed that lever press was not due to chance, and that this behavior in rat-CBT has a strong social component with a preference to give pellets to peer than to keep them, suggesting that rats may take into account peer in the rat-CBT.



**Figure S1.** (A) Schematic top-view of the used configuration of the rat-CBT apparatus, (B) Mean ( $\pm$  SEM) number of pellets shared (i.e. delivered in the closed chamber) or not shared (i.e. delivered in the opened chambers). \*\*\* $P < 0.001$ .

#### **Supplemental Experiment 4**

*Objectives:* To assess the impact of the ability to signal the wish to receive the ball on CBT-related SE distress in Humans.

*Question:* Does the ability to signal the wish to receive the ball enhance CBT-related SE distress?

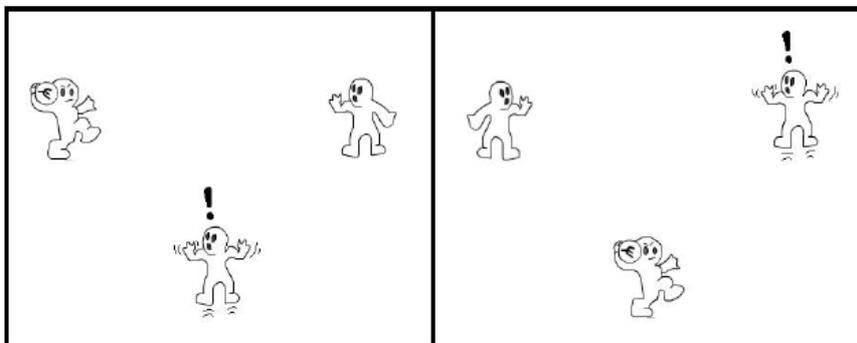
*Materials and Methods:* We recruited 34 healthy volunteers (21 women) without personal history of psychiatric or neurological disorders. Subjects were asked to randomly perform either a CyberBall task or a CyberCall task. Subjects were believed to play with two other players in

the same floor of the building (Institut du Cerveau et de la Moelle épinière). They were asked to imagine the scene in real life and to keep this mental representation as accurately as possible throughout the task.

CyberBall task included (1) an inclusion condition of 15 tosses during which participants received 1/3 of tosses, and (2) an exclusion condition of 15 tosses during which participants did not receive the ball anymore.

CyberCall task was similar to the CyberBall task, except that participants had the possibility to signal the wish to receive the ball as much as they wanted to. When pressing a button, their avatar leaped with an exclamation mark over the head (Figure S2).

After the task performance, participants were asked to fulfill the need threat scale (NTS) to assess SE distress. Lower NTS scores were, higher SE distress was. Then, the belief in the scenario was assessed and debriefed. The protocol was approved by the local ethic committee (N°79-13).



**Figure S2. The CyberCall.**

*Results:* 16 subjects performed the CyberBall task (mean age:  $29.3 \pm 8.7$ , education level:  $16.6 \pm 2.8$ ) and 18 the CyberCall task (mean age:  $27.8 \pm 7.8$ , education level:  $16.3 \pm 2.5$ ). In the CyberCall task, exclusion condition was associated with higher button presses to signal the

wish to receive the ball than inclusion condition ( $t=6.63$ ,  $p<0.05$ ). NTS scores were similar in both groups (CyberBall:  $14.6\pm 4.3$ ; CyberCall:  $16.0\pm 4.6$ ;  $t=0.93$ ,  $p=0.36$ ).

*Conclusions:* The ability to signal the wish to receive the ball during CBT did not markedly affect SE distress.

### ***Supplemental Experiment 5***

*Objectives:* To assess the impact of the replacement of the ball by a candy on CBT-related SE distress in Humans.

*Question:* Does the use of food rewards (rather than a ball) enhance CBT-related SE distress?

*Materials and Methods:* We recruited 26 healthy volunteers (12 women) without personal history of psychiatric or neurological disorders. The desire for a candy and hunger were measured before task performances. Subjects performed both a CyberBall task and a CyberCandy task, in a random manner. Scenario and task were identical to those described in Experiment 4. The CyberCandy task was similar to the CyberBall task, except that the ball was replaced by a candy. Participants received true candy for each toss. After the task performance, participants were asked to fulfill the need threat scale (NTS) to assess SE distress. Lower NTS scores were, higher SE distress was. Then, the belief in the scenario was assessed and debriefed. The protocol was approved by the local ethic committee (N°79-13).

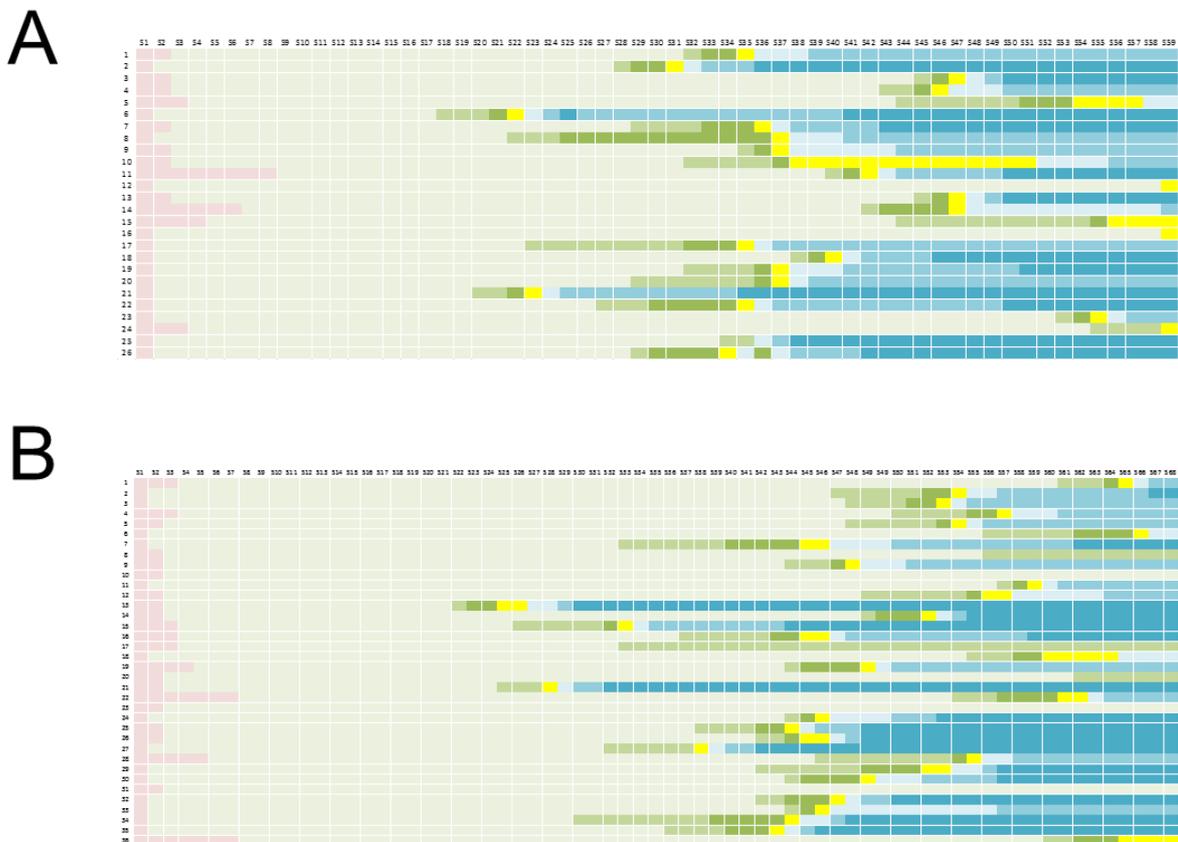
*Results:* NTS scores were similar in both groups (CyberBall:  $21.1 \pm 7.5$ ; CyberCandy:  $19.7 \pm 7.3$ ;  $t=1.4$ ,  $p=0.17$ ). There was no relationship between NTS scores and the desire for a candy or hunger (all  $p$ -values  $> 0.05$ ).

*Conclusions:* The use of a candy, rather than a ball, during CBT did not markedly affect SE distress

## ARTICLE 2 – DONNEES COMPLEMENTAIRES

### *Expériences 1 et 2: apprentissage du rCBT*

Les rats ont été entraînés selon la procédure décrite dans l'article 1 (**Fig. 28**).

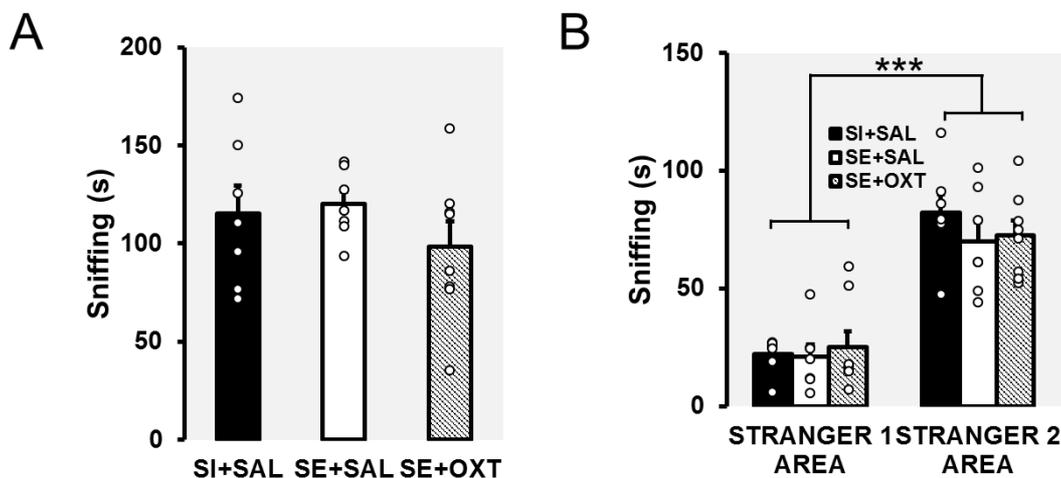


**Figure 28. Timeline d'apprentissage de la tâche du rCBT. A)** Evolution de l'apprentissage des rats de la première expérience. **B)** Evolution de l'apprentissage des rats de la seconde expérience. Chaque ligne représente un rat, et chaque colonne une session d'entraînement.

## Expérience 1 : conséquences sociales de l'exclusion sociale, modulation par administration d'ocytocine

### Test de préférence sociale

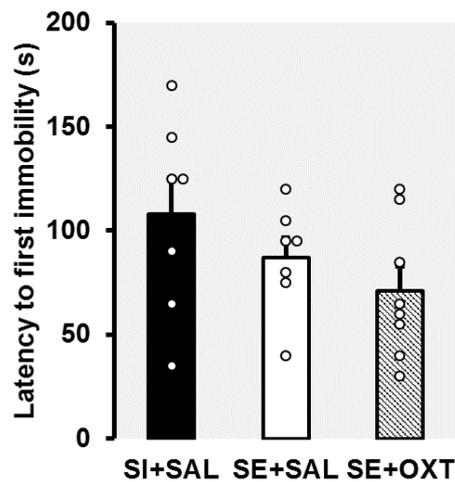
La durée de *sniffing* a été quantifiée, en tant que reflet d'une interaction sociale. Dans la condition de sociabilité, il n'y a pas de différence significative au niveau du temps passé à explorer l'étranger n°1 entre les groupes expérimentaux (**Fig. 29A** ;  $F_{\text{GROUPE}}(2, 19) = 0.94$ ,  $p = 0.41$ ,  $\eta^2 = 0.09$ ). Au cours de la session de préférence pour la nouveauté sociale, les rats ont passé significativement plus de temps à explorer l'étranger n°2 que l'étranger n°1 (**Fig. 29B** ;  $F_{\text{CHAMBRE}}(2, 19) = 102.42$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.84$ ), sans différence significative entre les groupes (étranger 1 :  $H_{\text{GROUP}} = 1.23$ ,  $p = 0.54$ ,  $\eta^2 = 0.02$ ; étranger 2 :  $F_{\text{GROUPE}}(2, 19) = 0.72$ ,  $p = 0.50$ ,  $\eta^2 = 0.07$ ).



**Figure 29. Durée de *sniffing*.** Les histogrammes représentent le temps moyen ( $\pm$  sem) passé par les rats tests à explorer les étrangers n°1 et 2 durant **A**) la condition sociabilité et **B**) la condition de préférence pour la nouveauté sociale. Chaque point représente un animal. \*\*\*  $p < 0.001$

### Test de nage forcée

Aucune différence n'a été observée concernant la latence de la première immobilité entre les trois groupes expérimentaux (**Fig. 30** ;  $F_{\text{GROUP}}(2, 19) = 1.92$ ,  $p = 0.17$ ,  $\eta^2 = 0.17$ ).



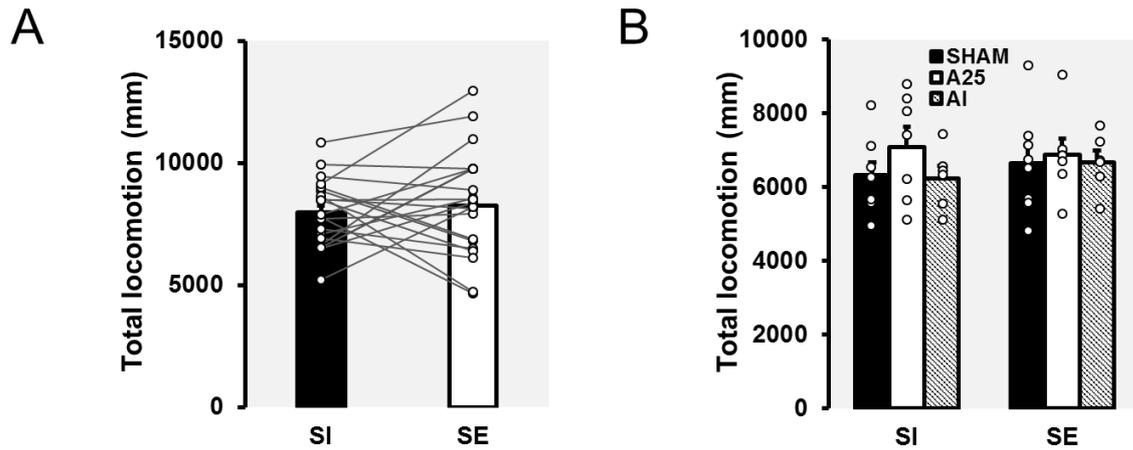
**Figure 30. Test de nage forcée.** Représentation graphique de la latence moyenne ( $\pm$  sem) de la première immobilité au cours du FST. Chaque point représente un animal.

## ***Expérience 2 : conséquence affectives de l'exclusion sociale, modulation par lésions excitotoxiques***

Un récapitulatif des analyses statistiques effectuées dans cette expérience est disponible ci-dessous (**Tableaux 14 et 15**).

### Test d'open field

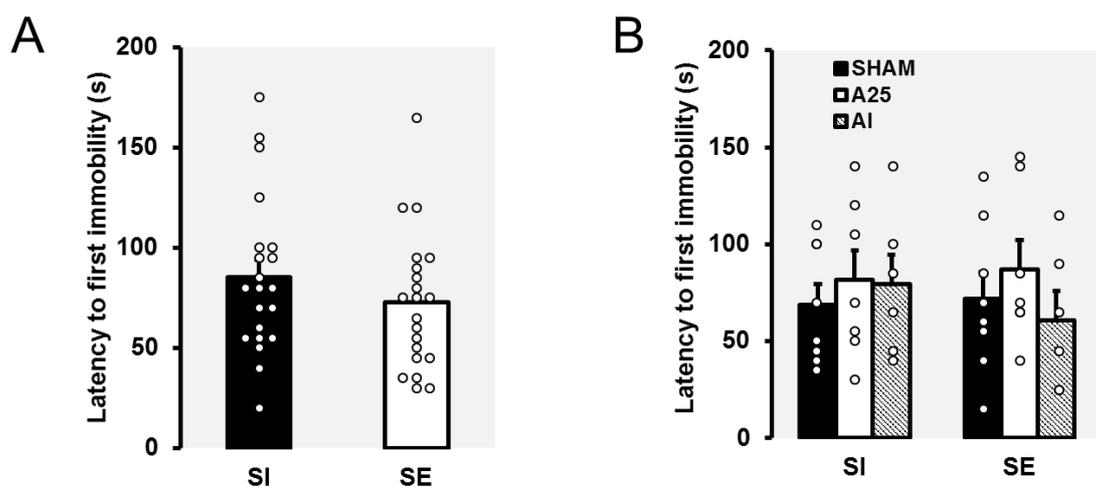
Avant chirurgie, les rats ont une locomotion similaire indépendamment de la condition d'inclusion ou d'exclusion sociale (**Fig. 31A** ;  $n = 21$ ,  $t(20) = -0.59$ ,  $p = 0.56$ ,  $d = 0.13$ ). Après lésion, il n'y a toujours pas de différences dans la locomotion entre les groupes en inclusion et exclusion sociale (**Fig. 31B** ;  $F_{\text{INCLUSION}}(2, 18) = 1.20$ ;  $p = 0.32$ ,  $\eta^2 = 0.12$ ;  $F_{\text{EXCLUSION}}(2, 18) = 0.10$ ,  $p = 0.91$ ,  $\eta^2 = 0.01$ ).



**Figure 31. Locomotion au cours du test d'open field.** Représentation graphique de la distance moyenne ( $\pm$  sem) parcourue dans l'arène au cours de l'OFT **A)** avant lésion et **B)** après lésion. Chaque point représente un animal.

### Test de nage forcée

Avant chirurgie, les latences moyennes de la première immobilité sont similaires entre les conditions d'inclusion sociale et exclusion sociale (**Fig. 32A** ;  $n = 21$ ,  $t(20) = 1.75$ ,  $p = 0.1$ ,  $d = 0.38$ ). Après lésion, il n'y a toujours pas de différence dans la latence de la première immobilité entre les différents groupes expérimentaux et les conditions d'inclusion et d'exclusion sociale (**Fig. 32B** ;  $F_{\text{INCLUSION}}(2, 18) = 0.83$ ;  $p = 0.45$ ,  $\eta^2 = 0.08$ ;  $F_{\text{EXCLUSION}}(2, 18) = 0.75$ ,  $p = 0.49$ ,  $\eta^2 = 0.08$ ).



**Figure 32. Latence de la première immobilité au cours du test de nage forcée.** Représentation graphique de la latence moyenne ( $\pm$ sem) de la première immobilité au cours du FST **A)** avant lésion et **B)** après lésion. Chaque point représente un animal.

**Tableau 12. Analyse statistique pré-chirurgie.** T-test pour échantillons appariés (inclusion vs. exclusion)

Test	Facteur intra	Pré-lésion									d de Cohen	
		Sham (n = 8)			A25 (n = 7)			AI (n = 6)				Combiné (n = 21)
		M	SEM	p	M	SEM	p	M	SEM	p		p
Open field	Inclusion	19.23	2.21	0.86	19.50	3.31	0.66	17.52	4.63	<b>0.09#</b>	0.23	0.27
	Exclusion	20.15	3.81		22.10	6.13		25.47	4.90			
Nage forcée	Inclusion	149.37	9.97	**	147.86	22.65	*	142.50	11.95	*	***	1.12
	Exclusion	168.12	8.12		171.43	24.83		161.67	12.43			
<i>Grooming</i>	Inclusion	195.50	10.07		181.00	15.00		186.17	21.46			
	Exclusion	206.12	9.88	0.14	198.00	18.18	0.20	190.83	18.70	0.78	<b>0.09#</b>	0.39

Notes : M : moyenne ; SEM : erreur-type ; p : valeur du risque alpha ; # p < 0.1 ; \* p < 0.5 ; \*\* p < 0.01 ; \*\*\* p < 0.001

**Tableau 13. Analyse statistique post-chirurgie.** T-test pour échantillons appariés (inclusion vs. exclusion, intra groupe) et ANOVA à 1 facteur (inter groupe)

		Post-lésion												
Test	Facteur intra	Sham (n = 8)			A25 (n = 7)			AI (n = 6)			ANOVA (1 facteur)			
		M	SEM	<i>p</i>	M	SEM	<i>p</i>	M	SEM	<i>p</i>	df	F	<i>p</i>	$p\eta^2$
Open field	Inclusion	34.11	9.55	0.39	21.46	6.57	0.90	16.20	2.64	0.93	2,18	0.61	0.56	0.06
	Exclusion	23.46	4.74		20.74	3.20		15.87	2.60		2,18	0.95	0.40	0.10
Nage forcée	Inclusion	141.88	15.87	0.94	139.29	17.51	0.53	130.00	19.54	0.99	2,18	0.12	0.99	0.01
	Exclusion	142.5	15.12		130.71	18.63		133.33	27.92		2,18	0.10	0.90	0.01
<i>Grooming</i>	Inclusion	220.75	19.82	0.13	229.57	14.01	0.69	229.00	20.91	0.19	2,18	0.07	0.93	0.01
	Exclusion	191.63	17.26		219.43	15.05		194.00	15.31		2,18	0.92	0.42	0.10

Notes : M : moyenne ; SEM : erreur-type ; *p* : valeur du risque alpha ; df : degrés de liberté ; F : F de Fisher ;  $p\eta^2$  : taille d'effet (eta carré partiel)

## CHAPITRE 3 – DISCUSSION GENERALE



L'objectif de ce travail était de déterminer les corrélats neuronaux impliqués dans la régulation affective et comportementale en réponse à un stress social. En particulier, le CCAsg et l'AI sont deux régions qui sont constamment liées à la réponse émotionnelle et activées suite à une exposition à une exclusion sociale. De manière intéressante, ces deux régions sont aussi impliquées dans la physiopathologie de la dépression unipolaire, où leur niveau d'activation basale est plus important que chez des sujets contrôles sains. L'AI et le CCAsg répondent aussi à un neuropeptide lié aux processus sociaux et affiliatifs, l'OT. Ici, nous avons utilisé une approche translationnelle en utilisant un modèle animal, le rat, permettant de réaliser des études comportementales et lésionnelles.

# I. RESULTATS EXPERIMENTAUX

## 1. rCBT

Pour répondre à nos objectifs, nous avons développé une nouvelle tâche comportementale inspirée de celle du Cyberball, le rCBT, afin de mettre les rongeurs en situation d'inclusion ou de stress social. Cette tâche permet aux rats d'interagir à distance, en envoyant tour à tour des récompenses alimentaires à leurs partenaires de jeu (**Article 1**). Nous avons dans un premier temps montré que les comportements des rats au cours du rCBT étaient bien de nature sociale et non pas dirigés par la nature hédonique de la récompense. En effet lorsque le choix leur a été donné entre s'auto-administrer des renforcements positifs ou en partager avec un rat isolé, les rats libres ont significativement fait davantage le choix de partager les récompenses alimentaires. Ce comportement a déjà été préalablement décrit notamment dans des paradigmes où un rat libre avait le choix entre libérer un autre rat en contention ou accéder à une récompense alimentaire localisée également dans un dispositif de contention (Bartal et al., 2011). Le comportement d'ouverture de la porte par le rat libre serait motivé par la présence d'un rat emprisonné étant donné qu'ils ne l'effectuent pas lorsque le dispositif est vide ou qu'il contient un rat en jouet. Dans notre paradigme, nous n'avons pas testé cette condition où le rat libre était placé dans la même condition expérimentale sans la présence d'un rat enfermé. Cependant, nous pouvons néanmoins penser que les appuis sur leviers des rongeurs étaient bien motivés par la nature sociale de ce geste, car il n'y avait pas de préférence de leviers dans les autres phases d'entraînement. Le rCBT constituerait donc une nouvelle tâche permettant d'étudier

l'exclusion sociale et ses conséquences chez le rat sans menace de l'intégrité physique de l'animal.

Nous avons dans un second temps montré que l'exclusion sociale impactait l'initiation des interactions sociales dans un test de préférence sociale (**Article 2**). Lorsque les rats ont été mis en présence d'un rat familier et d'un rat inconnu, les rats exclus ont eu une latence d'initiation du premier contact social avec le rat inconnu significativement plus élevée que les rats préalablement inclus socialement. Ces résultats sont cohérents avec des travaux montrant que l'exposition à un stress, même de courte durée, peut impacter négativement le comportement social (Tzanoulinou et al., 2014). Il est intéressant de noter que cette différence de latence n'a cependant pas été observée dans la condition de sociabilité, où les rats tests avaient le choix entre interagir avec un stimulus social (étranger n°1) ou un stimulus non-social (carrousel vide). Il est donc possible qu'en plus d'avoir eu une action anxiogène, l'exclusion sociale ait perturbé la mémoire sociale des rats.

L'exclusion sociale a impacté les comportements de résignation, reflétée par une augmentation de la durée d'immobilité au cours du test de nage forcée, dans la seconde expérience mais pas dans la première (**Article 2**). Cette différence peut s'expliquer par l'introduction du test de préférence sociale entre le rCBT et le FST, ce qui a donc exposé les rats à des interactions sociales. Chez les rongeurs, un phénomène de « tampon social » ou « social buffering » a été observé, où des rats exposés à une situation stressante récupèrent plus rapidement lorsqu'ils sont en interaction avec d'autres rongeurs (Davitz & Mason, 1955; Kikusui, Winslow, & Mori, 2006; McNeal et al., 2017). Ces résultats ont aussi été observés chez les humains, où la présence de support social est associée à un niveau de détresse sociale plus faible après exclusion sociale dans le CBT (Eisenberger, Taylor, Gable, Hilmert, & Lieberman, 2007). De ce fait, il est possible que l'introduction du test de préférence sociale ait agi en tant que tampon et réduit les effets stressants du rCBT au cours du test de nage forcée.

Ces résultats expérimentaux ont mis en évidence un réel effet de l'exclusion sociale au cours du rCBT sur le comportement. Comparé aux paradigmes existants chez le rongeur, notre tâche répond aussi à certaines limitations que nous avons relevées plus haut. Le rCBT met les rats dans une situation d'exclusion sociale, où ils peuvent interagir grâce à l'envoi mutuel de récompenses alimentaires. Il utilise de plus des rats de la même lignée, ayant donc des comportements similaires pouvant être modulés par intervention expérimentale.

## 2. Ocytocine

Nous avons aussi étudié l'effet de l'administration périphérique d'OT sur les comportements sociaux. De manière intéressante, la latence d'initiation de la première interaction au cours du SPT a été réduite chez des sujets exclus ayant reçu une administration périphérique d'OT, malgré une durée totale d'interaction similaire aux deux autres groupes expérimentaux. Ces modifications comportementales au cours d'interactions sociales seraient modulées par l'OT qui favoriserait les comportements d'approche. Il aurait été intéressant de réaliser un second protocole où les niveaux endogènes d'OT plasmatique seraient immédiatement dosés suite au rCBT ainsi qu'au SPT. On pourrait supposer en effet que les rats exclus socialement auraient des niveaux plasmatiques d'OT plus faibles que les rats inclus, ce qui expliquerait en partie la présence de ce retrait social.

## 3. A25

A l'échelle comportementale, les lésions bilatérales au niveau de A25, homologue murin du CCAsg, ont réduit le comportement de résignation après exclusion sociale comparé à l'inclusion sociale au cours du FST (**Article 2 – Exp. 2**). Des résultats similaires ont été observés lorsque cette région était inactivée chez le rat en utilisant une approche pharmacologique par infusion d'un agoniste des récepteurs GABA<sub>A</sub>, avec pour conséquences une réduction de la durée d'immobilité durant le FST et donc une action de type antidépresseur (Slattery et al., 2011). Cet effet de type antidépresseur par modulation de l'activité de A25 a aussi été observé en utilisant d'autres techniques telles que l'optogénétique (Fuchikami et al., 2015; Hare et al., 2019). Ces données sont similaires avec celles observées chez l'humain où la stimulation du CCAsg par SCP réduit les symptômes dépressifs (Helen S. Mayberg et al., 2005; McNeely, Mayberg, Lozano, & Kennedy, 2008).

Au niveau neuronal, nous avons observé dans l'expérience 1 du premier article une augmentation significative du marquage cFos au niveau de A25 chez nos deux groupes de rats exclus comparé aux rats inclus, sans effet de l'administration d'OT (**Article 2 – Exp.1**). Ces résultats sont cohérents avec les données observées chez l'humain, où l'exclusion sociale élicite une augmentation de l'activation au niveau du CCAsg comparé à l'inclusion sociale (Cristofori et al., 2013; Masten et al., 2009; Rotge et al., 2015).

D'après nos résultats, cette région répondrait de manière spécifique à l'exclusion sociale, et semble impliquée dans la réponse émotionnelle résultant de l'exposition à un stress social.

## 4. Insula

Contrairement à nos hypothèses où les lésions insulaires augmenteraient le niveau de détresse des rats par déficit de régulation émotionnelle, nous n'avons pas observé d'effet des lésions insulaires sur les comportements affectifs (**Article 2 – Exp. 2**). Nous nous attendions à ce que les lésions insulaires augmentent la réponse affective à l'exclusion sociale et donc augmentent le temps d'immobilité dans le FST. Ce résultat peut être expliqué par la moins-bonne précision de la localisation des lésions ainsi que la diffusion au niveau de structures adjacentes telles que le noyau caudé (putamen). Il est aussi possible qu'une compensation ait eu lieu mettant en jeu d'autres régions telles que le CPF ventral (cortex orbitofrontal chez le rat), connu pour son rôle dans la régulation émotionnelle en réponse à l'exclusion sociale chez l'humain (Eisenberger et al., 2003; Onoda et al., 2010).

Au niveau neuronal, l'exclusion sociale a entraîné une réduction de l'activation insulaire (**Article 2 – Exp. 1**). Chez l'humain, il a été observé au cours de situations pathologiques caractérisées par un déficit de régulation émotionnelle telle que la dépression, une hyperconnectivité entre le CCAsg et une partie du DMN tel que le CPF ventral entraîne une hyperactivation du CCAsg. Ceci a pour conséquence une réduction des niveaux de régulation initiés par l'insula due à un déficit de la connectivité entre le CCAsg et l'insula (Hamilton et al., 2015). Il est donc possible que dans notre étude, l'exclusion sociale ait temporairement réduit l'activation insulaire, augmentant donc les niveaux de détresse caractérisés par une latence de premier contact social plus importante. De manière intéressante, l'administration d'OT a restauré l'activation insulaire ainsi que le comportement d'exploration chez les rats exclus. Etant donné la présence de OTR au niveau de l'insula (Rogers-Carter et al., 2018), l'administration d'OT a pu activer l'insula permettant de médier un comportement d'approche.

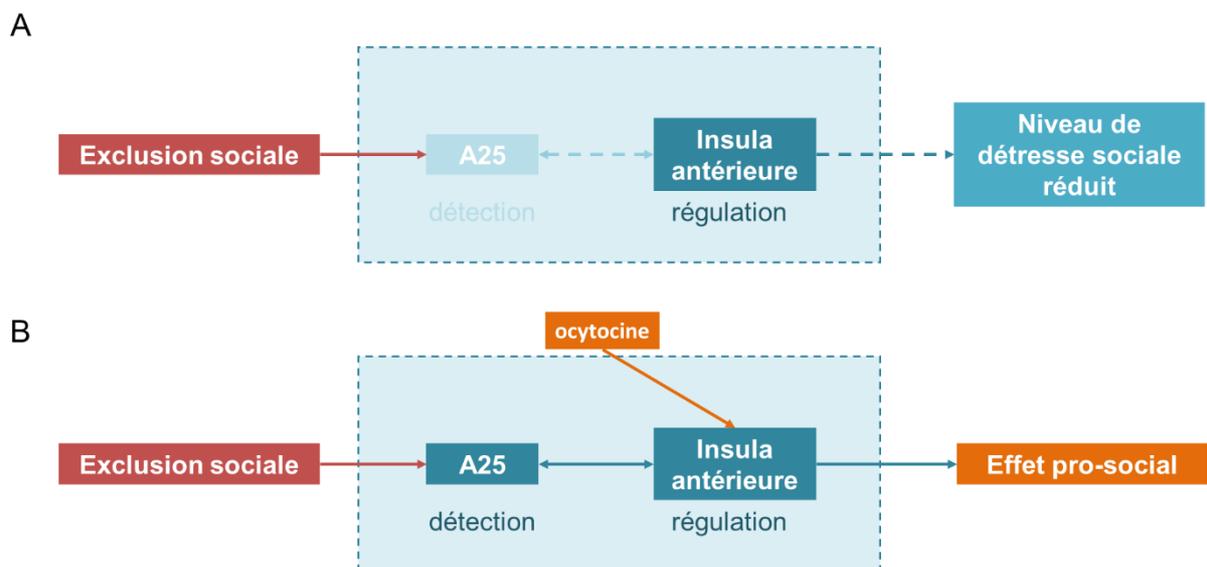
Une hypothèse d'activation temporelle différentielle entre le CCAsg et l'AI a été proposée où le CCAsg serait impliqué dans la réponse immédiate et activé plus précocement que l'insula, qui elle serait liée à la régulation comportementale (H. Wang et al., 2017). Dans notre étude, nous avons en partie étudié ce phénomène via l'analyse du niveau d'activation d'une région lorsque la seconde était lésée (**Article 2 – Exp. 2**). Chez nos rats, après exposition

à l'exclusion sociale au cours du rCBT, les lésions insulaires n'ont pas modulé le niveau d'activation A25. En revanche, l'absence de A25 a significativement réduit le niveau d'activation insulaire. La présence de A25 serait donc nécessaire à l'activation insulaire, suggérant une action et activation en amont de l'AI. Nos résultats chez le rat sont en accord avec cette proposition d'une temporalité différente de ces régions chez l'humain.

## II. MODELE THEORIQUE

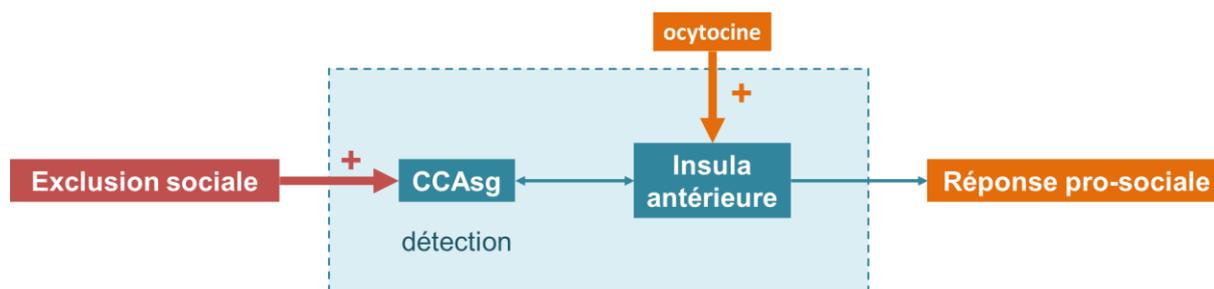
En résumé nos travaux ont montré que :

- Notre tâche de rCBT élicitait chez nos rats des comportements et interactions de nature sociale
- L'exclusion sociale au cours du rCBT entraîne un retrait social ainsi qu'une augmentation des niveaux de résignation
- L'OT permet de favoriser un comportement pro-social après exclusion sociale
- A25 est nécessaire à la détection des signaux d'exclusion sociale (**Fig. 33A**)
- L'insula est impliquée dans la régulation comportementale via une action de l'OT (**Fig. 33B**)
- A25 agirait en amont de l'insula



**Figure 33. Résultats expérimentaux. A)** En l'absence de A25, les rats présentent un comportement de résignation réduit après exclusion sociale. **B)** L'exclusion sociale active A25 et induit une réduction de l'activation de l'insula et retrait social temporaire, qui sont réduits par l'administration d'OT.

Nous pouvons donc à partir de nos résultats proposer un modèle de régulation des signaux d'exclusion sociale avec une action différentielle du CCAsg et de l'AI répondant en partie à notre hypothèse de départ. Les signaux d'exclusion sociale seraient dans un premier temps détectés par le CCAsg, avant régulation émotionnelle et comportementale au niveau de l'insula. L'administration d'OT exogène et périphérique modulerait l'activation insulaire en l'activant et favoriserait les comportements d'approche sociale (**Fig. 34**).



**Figure 34. Modèle théorique de la régulation socio-émotionnelle après exclusion sociale.** La détection des signaux d'exclusion sociale passerait par une activation du CCAsg. Dans un second temps, la régulation de ces signaux mettrait en jeu une activation de l'insula via une action du système ocytocinergique, favorisant les comportements d'approche et d'affiliation.

### III. PERSPECTIVES

Nos résultats ouvrent aussi de nombreuses questions et perspectives qui permettraient d'améliorer la compréhension des mécanismes d'intégration et de régulation des signaux d'exclusion sociale, que nous avons listées ci-dessous.

Au niveau comportemental :

- L'effet de l'exclusion sociale dans le rCBT pourrait être potentialisé en utilisant des modèles de dépression ou de stress social chez le rongeur (induction d'inflammation chronique (David et al., 2009), exposition à un stress chronique modéré) qui seraient comparés à un groupe de rats sains.
- L'utilisation de techniques d'optogénétique ou de DREADDs (*Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs*) permettrait d'activer ou d'inactiver de manière temporaire nos régions d'intérêt, et ainsi de les moduler au cours du rCBT et de nos tests comportementaux.

Dans la perspective des 3R (*replacement, reduction, refinement* : substitution, réduction, amélioration), ces points permettraient de réduire le nombre d'animaux utilisés en réduisant la variabilité interindividuelle ainsi que la répétition d'expérience par une approche réversible.

Au niveau des mécanismes neuronaux :

- Le CCAsg et l'insula sont connectés au niveau fonctionnel et sont modulés par des structures communes. Existe-t-il une communication directe entre ces deux régions au cours de l'exclusion sociale ou passe-t-elle par des structures intermédiaires (CPF, amygdale) ?

Ce dernier point impliquerait aussi d'étudier les corrélats neuronaux de l'exclusion sociale au-delà du CCAsg et de l'AI. En effet comme décrit en introduction, le cerveau humain est organisé en larges réseaux cérébraux interagissant entre eux. Dans le cadre pathologique comme la dépression, une hyperconnectivité entre le CCAsg et une région du DMN, le CPF ventromédian, serait à l'origine des processus de rumination (Connolly et al., 2013; Hamilton et al., 2012). Cette hyperconnectivité déséquilibrerait la balance entre le CEN et le DMN en faveur de ce dernier et donc des processus de référence à soi. Le CCAsg contribuerait à intégrer des informations émotionnelles de valence négative, favorisant le biais négatif présent dans la rumination (Hamilton et al., 2015). Étant donné que l'exclusion sociale constitue un facteur de risque d'apparition de symptômes dépressifs, l'étude de la connectivité fonctionnelle entre le DMN, le CCAsg, et l'insula chez des sujets à risque de dépression pourrait apporter plus d'information sur la réponse neuronale à l'échelle des réseaux cérébraux et permettrait l'identification de biomarqueurs du risque dépressif.

## **IV. CONCLUSION**

En conclusion, nous avons développé une nouvelle tâche comportementale permettant d'étudier les corrélats des interactions sociales et en particulier ceux de l'exclusion sociale chez le rat, le rCBT. Le développement de la tâche rCBT a permis de tester notre hypothèse et de mettre en évidence un rôle différentiel du CCAsg en tant que détecteur et de l'AI comme potentiel régulateur de la réponse comportementale dans le traitement des informations et

signaux d'exclusion sociale. L'exclusion sociale est une situation fréquente dans nos vies quotidiennes. L'étude des processus de détection et de régulation de cette menace pourrait apporter une meilleure compréhension des mécanismes de certaines pathologies affectives comme la dépression, où le rejet social constitue un facteur de risque établi dans l'apparition de symptômes dépressifs.

# BIBLIOGRAPHIE

## A

- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience: Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3), 165-178. <https://doi.org/10.1038/nrn1056>
- Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191, 42-61. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05445.x>
- Allen, N. B., & Badcock, P. B. T. (2003). The social risk hypothesis of depressed mood: evolutionary, psychosocial, and neurobiological perspectives. *Psychological Bulletin*, 129(6), 887 - 913. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.6.887>
- Allman, J. M., Tetreault, N. A., Hakeem, A. Y., Manaye, K. F., Semendeferi, K., Erwin, J. M., ... Hof, P. R. (2010). The von Economo neurons in frontoinsular and anterior cingulate cortex in great apes and humans. *Brain Structure and Function*, 214(5), 495-517. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0254-0>
- Allman, J. M., Watson, K. K., Tetreault, N. A., & Hakeem, A. Y. (2005). Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(8), 367 - 373. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.06.008>
- Amaral, D. G. (2003). The amygdala, social behavior, and danger detection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1000, 337-347.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Consulté à l'adresse <http://dsm.psychiatryonline.org/book.aspx?bookid=556>
- Amico, J. A., Cai, H., & Vollmer, R. R. (2008). Corticosterone release in oxytocin gene deletion mice following exposure to psychogenic versus non-psychogenic stress. *Neuroscience Letters*, 442(3), 262-266. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.07.004>
- Anisman, H., & Merali, Z. (2001). Rodent Models of Depression: Learned Helplessness Induced in Mice. *Current Protocols in Neuroscience*, 14(1), 8.10C.1-8.10C.15. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0810cs14>
- Anisman, H., & Zacharko, R. M. (1982). Depression: The predisposing influence of stress. *Behavioral and Brain Sciences*, 5(1), 89-99. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00010633>
- Annen, S., Roser, P., & Brüne, M. (2012). Nonverbal Behavior During Clinical Interviews: Similarities and Dissimilarities Among Schizophrenia, Mania, and Depression. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 200(1), 26-32. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31823e653b>
- Apps, M. A. J., Rushworth, M. F. S., & Chang, S. W. C. (2016). The Anterior Cingulate Gyrus and Social Cognition: Tracking the Motivation of Others. *Neuron*, 90(4), 692 - 707. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.018>
- Arletti, R., & Bertolini, A. (1987). Oxytocin acts as an antidepressant in two animal models of depression. *Life Sciences*, 41(14), 1725-1730. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(87\)90600-X](https://doi.org/10.1016/0024-3205(87)90600-X)
- Audet, M.-C., Goulet, S., & Doré, F. Y. (2006). Repeated subchronic exposure to phencyclidine elicits excessive atypical grooming in rats. *Behavioural Brain Research*, 167(1), 103 - 110. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.08.026>

Avery, J. A., Drevets, W. C., Moseman, S. E., Bodurka, J., Barcalow, J. C., & Simmons, W. K. (2014). Major depressive disorder is associated with abnormal interoceptive activity and functional connectivity in the insula. *Biological Psychiatry*, *76*(3), 258-266. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.027>

Avital, A., Aga-Mizrachi, S., & Zubedat, S. (2016). Evidence for social cooperation in rodents by automated maze. *Scientific Reports*, *6*, 29517. <https://doi.org/10.1038/srep29517>

## B

Bambico, F. R., Bregman, T., Diwan, M., Li, J., Darvish-Ghane, S., Li, Z., ... Hamani, C. (2015). Neuroplasticity-dependent and -independent mechanisms of chronic deep brain stimulation in stressed rats. *Translational Psychiatry*, *5*, e674. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.166>

Barden, N. (2004). Implication of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the physiopathology of depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *29*(3), 185-193.

Bartal, I. B.-A., Decety, J., & Mason, P. (2011). Empathy and Pro-Social Behavior in Rats. *Science*, *334*(6061), 1427-1430. <https://doi.org/10.1126/science.1210789>

Bartz, J. A., Zaki, J., Bolger, N., & Ochsner, K. N. (2011). Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(7), 301 - 309. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.05.002>

Baumeister, R. F., & Leary, M. R. (1995). The need to belong: desire for interpersonal attachments as a fundamental human motivation. *Psychological Bulletin*, *117*(3), 497-529.

Baumeister, Roy F., Twenge, J. M., & Nuss, C. K. (2002). Effects of social exclusion on cognitive processes: anticipated aloneness reduces intelligent thought. *Journal of Personality and Social Psychology*, *83*(4), 817-827.

Beery, A. K., & Kaufer, D. (2014). Stress, social behavior, and resilience: Insights from rodents. *Neurobiology of Stress*, *1*, 116-127. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.10.004>

Beest, I. van, & Williams, K. D. (2006). When inclusion costs and ostracism pays, ostracism still hurts. *Journal of Personality and Social Psychology*, *91*(5), 918 - 928. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.91.5.918>

Belovicova, K., Bogi, E., Csatlosova, K., & Dubovicky, M. (2017). Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdisciplinary Toxicology*, *10*(1), 40 - 43. <https://doi.org/10.1515/intox-2017-0006>

Benelli, A., Bertolini, A., Poggioli, R., Menozzi, B., Basaglia, R., & Arletti, R. (1995). Polymodal dose-response curve for oxytocin in the social recognition test. *Neuropeptides*, *28*(4), 251 - 255. [https://doi.org/10.1016/0143-4179\(95\)90029-2](https://doi.org/10.1016/0143-4179(95)90029-2)

Berman, M. G., Peltier, S., Nee, D. E., Kross, E., Deldin, P. J., & Jonides, J. (2011). Depression, rumination and the default network. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *6*(5), 548 - 555. <https://doi.org/10.1093/scan/nsq080>

Bethlehem, R. A. I., Baron-Cohen, S., van Honk, J., Auyeung, B., & Bos, P. A. (2014). The oxytocin paradox. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*, 48. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00048>

Bethlehem, R. A. I., van Honk, J., Auyeung, B., & Baron-Cohen, S. (2013). Oxytocin, brain physiology, and functional connectivity: A review of intranasal oxytocin fMRI studies. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(7), 962-974. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.10.011>

Bicks, L. K., Koike, H., Akbarian, S., & Morishita, H. (2015). Prefrontal Cortex and Social Cognition in Mouse and Man. *Frontiers in Psychology*, *6*, 1805. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01805>

- Björkqvist, K. (2001). Social defeat as a stressor in humans. *Physiology & Behavior*, 73(3), 435-442. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(01\)00490-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(01)00490-5)
- Blackhart, G. C., Eckel, L. A., & Tice, D. M. (2007). Salivary cortisol in response to acute social rejection and acceptance by peers. *Biological Psychology*, 75(3), 267 - 276. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.03.005>
- Bland, B. H., & Oddie, S. D. (2001). Theta band oscillation and synchrony in the hippocampal formation and associated structures: the case for its role in sensorimotor integration. *Behavioural Brain Research*, 127(1-2), 119-136.
- Boccia, M. L., Petrusz, P., Suzuki, K., Marson, L., & Pedersen, C. A. (2013). Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. *Neuroscience*, 253, 155 - 164. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.08.048>
- Bolles, R. C. (1960). Grooming behavior in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 53(3), 306-310. <https://doi.org/10.1037/h0045421>
- Bolling, D. Z., Pitskel, N. B., Deen, B., Crowley, M. J., Mayes, L. C., & Pelphrey, K. A. (2011). Development of neural systems for processing social exclusion from childhood to adolescence. *Developmental Science*, 14(6), 1431-1444. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2011.01087.x>
- Bolling, D. Z., Pitskel, N. B., Deen, B., Crowley, M. J., McPartland, J. C., Mayes, L. C., & Pelphrey, K. A. (2011). Dissociable brain mechanisms for processing social exclusion and rule violation. *NeuroImage*, 54(3), 2462-2471. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.049>
- Bora, E., & Berk, M. (2016). Theory of mind in major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 191, 49-55. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.023>
- Born, J., Lange, T., Kern, W., McGregor, G. P., Bickel, U., & Fehm, H. L. (2002). Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nature Neuroscience*, 5(6), 514. <https://doi.org/10.1038/nn0602-849>
- Bossi, F., Gallucci, M., & Ricciardelli, P. (2018). How social exclusion modulates social information processing: A behavioural dissociation between facial expressions and gaze direction. *PLoS ONE*, 13(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195100>
- Brendan Clark, C., Thorne, C. B., Hardy, S., & Cropsey, K. L. (2013). Cooperation and depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 150(3), 1184 - 1187. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.011>
- Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(6), 277-290. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.04.004>
- Brown, L. H., Silvia, P. J., Myin-Germeys, I., & Kwapil, T. R. (2007). When the need to belong goes wrong: the expression of social anhedonia and social anxiety in daily life. *Psychological Science*, 18(9), 778-782. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2007.01978.x>
- Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(2), 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.11.004>
- Buijs, R. M., De Vries, G. J., Van Leeuwen, F. W., & Swaab, D. F. (1983). Vasopressin and Oxytocin: Distribution and Putative Functions in the Brain. In B. A. Cross & G. Leng (Éd.), *Progress in Brain Research* (p. 115-122). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)64379-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)64379-4)
- Butti, C., & Hof, P. R. (2010). The insular cortex: a comparative perspective. *Brain Structure & Function*, 214(5-6), 477-493. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0264-y>

Butti, C., Santos, M., Uppal, N., & Hof, P. R. (2013). Von Economo neurons: clinical and evolutionary perspectives. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 49(1), 312-326. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.10.004>

## C

Cacioppo, J. T., & Hawkley, L. C. (2003). Social isolation and health, with an emphasis on underlying mechanisms. *Perspectives in Biology and Medicine*, 46(3 Suppl), S39-52.

Cacioppo, S., Capitanio, J. P., & Cacioppo, J. T. (2014). Toward a Neurology of Loneliness. *Psychological bulletin*, 140(6), 1464-1504. <https://doi.org/10.1037/a0037618>

Cacioppo, S., Frum, C., Asp, E., Weiss, R. M., Lewis, J. W., & Cacioppo, J. T. (2013). A quantitative meta-analysis of functional imaging studies of social rejection. *Scientific Reports*, 3, 2027. <https://doi.org/10.1038/srep02027>

Carroll, B. J., Curtis, G. C., & Mendels, J. (1976). Cerebrospinal fluid and plasma free cortisol concentrations in depression. *Psychological Medicine*, 6(2), 235-244.

Cauda, F., D'Agata, F., Sacco, K., Duca, S., Geminiani, G., & Vercelli, A. (2011). Functional connectivity of the insula in the resting brain. *NeuroImage*, 55(1), 8 - 23. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.049>

Chang, L. J., Yarkoni, T., Khaw, M. W., & Sanfey, A. G. (2013). Decoding the role of the insula in human cognition: functional parcellation and large-scale reverse inference. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 23(3), 739-749. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs065>

Chaouloff, F. (2013). Social stress models in depression research: what do they tell us? *Cell and Tissue Research*, 354(1), 179-190. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1606-x>

Chen, Z., Williams, K. D., Fitness, J., & Newton, N. C. (2008). When hurt will not heal: exploring the capacity to relive social and physical pain. *Psychological Science*, 19(8), 789 - 795. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02158.x>

Cheng, S.-Y., Taravosh-Lahn, K., & Delville, Y. (2008). Neural circuitry of play fighting in golden hamsters. *Neuroscience*, 156(2), 247-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.07.048>

Cho, J. (2015). Roles of Smartphone App Use in Improving Social Capital and Reducing Social Isolation. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 18(6), 350 - 355. <https://doi.org/10.1089/cyber.2014.0657>

Christoff, K., Gordon, A. M., Smallwood, J., Smith, R., & Schooler, J. W. (2009). Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(21), 8719-8724. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900234106>

Clemens, B., Wagels, L., Bauchmüller, M., Bergs, R., Habel, U., & Kohn, N. (2017). Alerted default mode: functional connectivity changes in the aftermath of social stress. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep40180>

Clemens, L. E., Jansson, E. K. H., Portal, E., Riess, O., & Nguyen, H. P. (2014). A behavioral comparison of the common laboratory rat strains Lister Hooded, Lewis, Fischer 344 and Wistar in an automated homecage system. *Genes, Brain and Behavior*, 13(3), 305 - 321. <https://doi.org/10.1111/gbb.12093>

Connolly, C. G., Wu, J., Ho, T. C., Hoeft, F., Wolkowitz, O., Eisendrath, S., ... Yang, T. T. (2013). Resting-State Functional Connectivity of Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Depressed Adolescents. *Biological Psychiatry*, 74(12), 898-907. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.036>

- Cooney, R. E., Joormann, J., Eugène, F., Dennis, E. L., & Gotlib, I. H. (2010). Neural correlates of rumination in depression. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, *10*(4), 470 - 478. <https://doi.org/10.3758/CABN.10.4.470>
- Covington, H. E., Lobo, M. K., Maze, I., Vialou, V., Hyman, J. M., Zaman, S., ... Nestler, E. J. (2010). Antidepressant Effect of Optogenetic Stimulation of the Medial Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience*, *30*(48), 16082-16090. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1731-10.2010>
- Coyne, J. C., & Gotlib, I. H. (1983). The role of cognition in depression: A critical appraisal. *Psychological Bulletin*, *94*(3), 472-505. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.94.3.472>
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(8), 655-666. <https://doi.org/10.1038/nrn894>
- Craig, A. D. B. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews. Neuroscience*, *10*(1), 59-70. <https://doi.org/10.1038/nrn2555>
- Crane, M. K., Bogner, H. R., Brown, G. K., & Gallo, J. J. (2007). The link between depressive symptoms, negative cognitive bias and memory complaints in older adults. *Aging & mental health*, *11*(6), 708-715. <https://doi.org/10.1080/13607860701368497>
- Crick, N. R., Casas, J. F., & Ku, H. C. (1999). Relational and physical forms of peer victimization in preschool. *Developmental Psychology*, *35*(2), 376-385.
- Cristofori, I., Harquel, S., Isnard, J., Mauguière, F., & Sirigu, A. (2015). Monetary reward suppresses anterior insula activity during social pain. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *10*(12), 1668-1676. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv054>
- Cristofori, I., Moretti, L., Harquel, S., Posada, A., Deiana, G., Isnard, J., ... Sirigu, A. (2013). Theta signal as the neural signature of social exclusion. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *23*(10), 2437-2447. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs236>
- Crowley, M. J., Wu, J., Molfese, P. J., & Mayes, L. C. (2010). Social exclusion in middle childhood: rejection events, slow-wave neural activity, and ostracism distress. *Social Neuroscience*, *5*(5-6), 483-495. <https://doi.org/10.1080/17470919.2010.500169>
- Cryan, J. F., Valentino, R. J., & Lucki, I. (2005). Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *29*(4-5), 547-569. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.008>
- Czéh, B., Fuchs, E., Wiborg, O., & Simon, M. (2016). Animal models of major depression and their clinical implications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *64*, 293-310. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.04.004>

## D

- Dalili, M. N., Penton-Voak, I. S., Harmer, C. J., & Munafò, M. R. (2015). Meta-analysis of emotion recognition deficits in major depressive disorder. *Psychological Medicine*, *45*(6), 1135 - 1144. <https://doi.org/10.1017/S0033291714002591>
- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L. L., Parvizi, J., & Hichwa, R. D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, *3*(10), 1049-1056. <https://doi.org/10.1038/79871>
- Danevova, V., Kvetnansky, R., & Jezova, D. (2013). Kinetics of oxytocin response to repeated restraint stress and/or chronic cold exposure. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme*, *45*(12), 845-848. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1348265>

- David, D. J., Samuels, B. A., Rainer, Q., Wang, J.-W., Marsteller, D., Mendez, I., ... Hen, R. (2009). Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron*, 62(4), 479-493. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.04.017>
- Davitz, J. R., & Mason, D. J. (1955). Socially facilitated reduction of a fear response in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 48(3), 149-151.
- Denmark, A., Tien, D., Wong, K., Chung, A., Cachat, J., Goodspeed, J., ... Kalueff, A. V. (2010). The effects of chronic social defeat stress on mouse self-grooming behavior and its patterning. *Behavioural Brain Research*, 208(2), 553-559. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.041>
- Detke, M. J., & Lucki, I. (1996). Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. *Behavioural Brain Research*, 73(1-2), 43-46.
- Ditzen, B., Schaer, M., Gabriel, B., Bodenmann, G., Ehlert, U., & Heinrichs, M. (2009). Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biological Psychiatry*, 65(9), 728-731. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.011>
- Donaldson, Z. R., & Young, L. J. (2008). Oxytocin, Vasopressin, and the Neurogenetics of Sociality. *Science*, 322(5903), 900-904. <https://doi.org/10.1126/science.1158668>
- Donate, A. P. G., Marques, L. M., Lapenta, O. M., Asthana, M. K., Amodio, D., & Boggio, P. S. (2017). Ostracism via virtual chat room-Effects on basic needs, anger and pain. *PloS One*, 12(9), e0184215. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184215>
- Donovan, M., Liu, Y., & Wang, Z. (2018). Anxiety-like behavior and neuropeptide receptor expression in male and female prairie voles: The effects of stress and social buffering. *Behavioural Brain Research*, 342, 70-78. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.01.015>
- Doty, R. L. (1986). Odor-guided behavior in mammals. *Experientia*, 42(3), 257-271.
- Drevets, W. C. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48(8), 813-829. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01020-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01020-9)
- Drevets, W. C., Savitz, J., & Trimble, M. (2008). The Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Mood Disorders. *CNS spectrums*, 13(8), 663-681.
- Dunbar, R. I. M., & Shultz, S. (2007). Evolution in the Social Brain. *Science*, 317(5843), 1344-1347. <https://doi.org/10.1126/science.1145463>

## E

- Ebner, K., Wotjak, C. T., Landgraf, R., & Engelmann, M. (2000). A single social defeat experience selectively stimulates the release of oxytocin, but not vasopressin, within the septal brain area of male rats. *Brain Research*, 872(1-2), 87-92.
- Eccleston, C., & Crombez, G. (1999). Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychological Bulletin*, 125(3), 356-366.
- Eisenberger, N. I. (2012). The neural bases of social pain: Evidence for shared representations with physical pain. *Psychosomatic Medicine*, 74(2), 126 - 135. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182464dd1>
- Eisenberger, N. I., Inagaki, T. K., Muscatell, K. A., Byrne Haltom, K. E., & Leary, M. R. (2011). The neural sociometer: brain mechanisms underlying state self-esteem. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(11), 3448-3455. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00027](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00027)

Eisenberger, N. I., & Lieberman, M. D. (2004). Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(7), 294 - 300. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.05.010>

Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D., & Williams, K. D. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science (New York, N.Y.)*, 302(5643), 290 - 292. <https://doi.org/10.1126/science.1089134>

Eisenberger, N. I., Taylor, S. E., Gable, S. L., Hilmert, C. J., & Lieberman, M. D. (2007). Neural pathways link social support to attenuated neuroendocrine stress responses. *NeuroImage*, 35(4), 1601-1612. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.01.038>

Ellenbogen, M. A., Linnen, A.-M., Grumet, R., Cardoso, C., & Joobor, R. (2012). The acute effects of intranasal oxytocin on automatic and effortful attentional shifting to emotional faces. *Psychophysiology*, 49(1), 128-137. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01278.x>

Ellenbroek, B., & Youn, J. (2016). Rodent models in neuroscience research: is it a rat race? *Disease Models & Mechanisms*, 9(10), 1079-1087. <https://doi.org/10.1242/dmm.026120>

## F

Felger, J. C., & Lotrich, F. E. (2013). Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*, 246, 199 - 229. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.060>

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>

File, S. E., & Hyde, J. R. (1978). Can social interaction be used to measure anxiety? *British Journal of Pharmacology*, 62(1), 19-24.

File, Sandra E., & Seth, P. (2003). A review of 25 years of the social interaction test. *European Journal of Pharmacology*, 463(1), 35-53. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01273-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01273-1)

Fiquer, J. T., Moreno, R. A., Brunoni, A. R., Barros, V. B., Fernandes, F., & Gorenstein, C. (2018). What is the nonverbal communication of depression? Assessing expressive differences between depressive patients and healthy volunteers during clinical interviews. *Journal of Affective Disorders*, 238, 636-644. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.071>

Fossati, P., Hinfrey, S., Fall, A., Lemogne, C., & Rotge, J.-Y. (2019). Emotional and cognitive consequences of social rejection: an entry door to major depression. In *Cognitive Dimensions of Major Depressive Disorder: Cognitive, Emotional and Social Cognitive Processes* (Oxford University Press). UK: B. Baune & C. Harmer.

Francis, D. D., Champagne, F. C., & Meaney, M. J. (2000). Variations in maternal behaviour are associated with differences in oxytocin receptor levels in the rat. *Journal of Neuroendocrinology*, 12(12), 1145-1148.

Fransson, P. (2006). How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia*, 44(14), 2836 - 2845. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.017>

Frasch, A., Zetsche, T., Steiger, A., & Jirikowski, G. F. (1995). Reduction of plasma oxytocin levels in patients suffering from major depression. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 395, 257-258.

Fuchikami, M., Thomas, A., Liu, R., Wohleb, E. S., Land, B. B., DiLeone, R. J., ... Duman, R. S. (2015). Optogenetic stimulation of infralimbic PFC reproduces ketamine's rapid and sustained antidepressant actions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(26), 8106-8111. <https://doi.org/10.1073/pnas.1414728112>

Fujino, J., Yamasaki, N., Miyata, J., Kawada, R., Sasaki, H., Matsukawa, N., ... Murai, T. (2014). Altered brain response to others' pain in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *165*, 170-175. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.058>

## G

Gabbott, P. L. A., Warner, T. A., Jays, P. R. L., & Bacon, S. J. (2003). Areal and synaptic interconnectivity of prelimbic (area 32), infralimbic (area 25) and insular cortices in the rat. *Brain Research*, *993*(1), 59-71. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.08.056>

Galef, B. G. (2013). Animal communication: sniffing is about more than just smell. *Current Biology: CB*, *23*(7), R272-273. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.02.030>

Gao, S., Assink, M., Cipriani, A., & Lin, K. (2017). Associations between rejection sensitivity and mental health outcomes: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, *57*, 59 - 74. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.08.007>

Gardner, W. L., Pickett, C. L., & Brewer, M. B. (2000). Social Exclusion and Selective Memory: How the Need to belong Influences Memory for Social Events. *Personality and Social Psychology Bulletin*, *26*(4), 486-496. <https://doi.org/10.1177/0146167200266007>

Gardner, W. L., Pickett, C. L., Jefferis, V., & Knowles, M. (2005). On the outside looking in: Loneliness and social monitoring. *Personality & Social Psychology Bulletin*, *31*(11), 1549 - 1560. <https://doi.org/10.1177/0146167205277208>

Garland, E. L. (2012). Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Primary Care*, *39*(3), 561-571. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2012.06.013>

Gasull-Camós, J., Tarrés-Gatius, M., Artigas, F., & Castañé, A. (2017). Glial GLT-1 blockade in infralimbic cortex as a new strategy to evoke rapid antidepressant-like effects in rats. *Translational Psychiatry*, *7*(2), e1038. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.7>

Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiological Reviews*, *81*(2), 629-683. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.629>

Gold, P. W. (2015). The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Molecular Psychiatry*, *20*(1), 32-47. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.163>

Gonsalkorale, K., & Williams, K. D. (2007). The KKK won't let me play: ostracism even by a despised outgroup hurts. *European Journal of Social Psychology*, *37*(6), 1176 - 1186. <https://doi.org/10.1002/ejsp.392>

Gotlib, I. H., Krasnoperova, E., Yue, D. N., & Joormann, J. (2004). Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *Journal of Abnormal Psychology*, *113*(1), 121 - 135. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.113.1.121>

Grace, S. A., Rossell, S. L., Heinrichs, M., Kordsachia, C., & Labuschagne, I. (2018). Oxytocin and brain activity in humans: A systematic review and coordinate-based meta-analysis of functional MRI studies. *Psychoneuroendocrinology*, *96*, 6-24. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.031>

Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H., ... Schatzberg, A. F. (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased

contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biological Psychiatry*, 62(5), 429-437. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.020>

Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), 253-258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>

Grinevich, V., Knobloch-Bollmann, H. S., Eliava, M., Busnelli, M., & Chini, B. (2016). Assembling the Puzzle: Pathways of Oxytocin Signaling in the Brain. *Biological Psychiatry*, 79(3), 155-164. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.013>

Gruber, C. W. (2014). Physiology of invertebrate oxytocin and vasopressin neuropeptides. *Experimental Physiology*, 99(1), 55-61. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.072561>

Gu, X., Hof, P. R., Friston, K. J., & Fan, J. (2013). Anterior Insular Cortex and Emotional Awareness. *The Journal of comparative neurology*, 521(15), 3371-3388. <https://doi.org/10.1002/cne.23368>

Guastella, A. J., Mitchell, P. B., & Dadds, M. R. (2008). Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biological Psychiatry*, 63(1), 3-5. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.026>

Gusnard, D. A., Raichle, M. E., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(10), 685-694. <https://doi.org/10.1038/35094500>

Guyer, A. E., McClure-Tone, E. B., Shiffrin, N. D., Pine, D. S., & Nelson, E. E. (2009). Probing the neural correlates of anticipated peer evaluation in adolescence. *Child Development*, 80(4), 1000-1015. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01313.x>

## H

Hagerty, B. M., Williams, R. A., Coyne, J. C., & Early, M. R. (1996). Sense of belonging and indicators of social and psychological functioning. *Archives of Psychiatric Nursing*, 10(4), 235-244.

Hakeem, A. Y., Sherwood, C. C., Bonar, C. J., Butti, C., Hof, P. R., & Allman, J. M. (2009). Von Economo Neurons in the Elephant Brain. *The Anatomical Record*, 292(2), 242-248. <https://doi.org/10.1002/ar.20829>

Hall, C., & Ballachey, E. L. (1932). A study of the rat's behavior in a field. A contribution to method in comparative psychology. *University of California Publications in Psychology*, 6, 1-12.

Hamani, C., Diwan, M., Macedo, C. E., Brandão, M. L., Shumake, J., Gonzalez-Lima, F., ... Nobrega, J. N. (2010). Antidepressant-Like Effects of Medial Prefrontal Cortex Deep Brain Stimulation in Rats. *Biological Psychiatry*, 67(2), 117-124. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.025>

Hamani, C., Mayberg, H., Stone, S., Laxton, A., Haber, S., & Lozano, A. M. (2011). The Subcallosal Cingulate Gyrus in the Context of Major Depression. *Biological Psychiatry*, 69(4), 301-308. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.034>

Hamilton, J. P., Chen, M. C., & Gotlib, I. H. (2013). Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. *Neurobiology of Disease*, 52, 4-11. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.01.015>

Hamilton, J. P., Etkin, A., Furman, D. J., Lemus, M. G., Johnson, R. F., & Gotlib, I. H. (2012). Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *The American Journal of Psychiatry*, 169(7), 693-703. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11071105>

Hamilton, J. P., Farmer, M., Fogelman, P., & Gotlib, I. H. (2015). Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biological psychiatry*, 78(4), 224-230. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.020>

Hamilton, J. P., Furman, D. J., Chang, C., Thomason, M. E., Dennis, E., & Gotlib, I. H. (2011). Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biological Psychiatry*, 70(4), 327 - 333. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.003>

Hare, B. D., Shinohara, R., Liu, R. J., Pothula, S., DiLeone, R. J., & Duman, R. S. (2019). Optogenetic stimulation of medial prefrontal cortex Drd1 neurons produces rapid and long-lasting antidepressant effects. *Nature Communications*, 10(1), 223. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08168-9>

Hashiguchi, H., Ye, S. H., Morris, M., & Alexander, N. (1997). Single and Repeated Environmental Stress: Effect on Plasma Oxytocin, Corticosterone, Catecholamines, and Behavior. *Physiology & Behavior*, 61(5), 731-736. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(96\)00527-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(96)00527-6)

Heeren, A., Dricot, L., Billieux, J., Philippot, P., Grynberg, D., de Timary, P., & Maurage, P. (2017). Correlates of Social Exclusion in Social Anxiety Disorder: An fMRI study. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00310-9>

Heim, C., & Binder, E. B. (2012). Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology*, 233(1), 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.10.032>

Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, 54(12), 1389-1398.

Hernandez-Lallement, J., van Wingerden, M., Marx, C., Srejic, M., & Kalenscher, T. (2015). Rats prefer mutual rewards in a prosocial choice task. *Frontiers in Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00443>

Hof, P. R., & Van Der Gucht, E. (2007). Structure of the cerebral cortex of the humpback whale, *Megaptera novaeangliae* (Cetacea, Mysticeti, Balaenopteridae). *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 290(1), 1 - 31. <https://doi.org/10.1002/ar.20407>

Hollis, F., & Kabbaj, M. (2014). Social defeat as an animal model for depression. *ILAR Journal*, 55(2), 221-232. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu002>

Hsu, D. T., Sanford, B. J., Meyers, K. K., Love, T. M., Hazlett, K. E., Walker, S. J., ... Zubieta, J.-K. (2015). It still hurts: altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 20(2), 193 - 200. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.185>

Hurley, K. M., Herbert, H., Moga, M. M., & Saper, C. B. (1991). Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 308(2), 249 - 276. <https://doi.org/10.1002/cne.903080210>

## I

Iannaccone, P. M., & Jacob, H. J. (2009). Rats! *Disease Models & Mechanisms*, 2(5-6), 206-210. <https://doi.org/10.1242/dmm.002733>

Iffland, B., Sansen, L. M., Catani, C., & Neuner, F. (2014). Rapid heartbeat, but dry palms: reactions of heart rate and skin conductance levels to social rejection. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00956>

Isingrini, E., Camus, V., Le Guisquet, A.-M., Pingaud, M., Devers, S., & Belzung, C. (2010). Association between Repeated Unpredictable Chronic Mild Stress (UCMS) Procedures with a High Fat Diet: A Model of Fluoxetine Resistance in Mice. *PLoS ONE*, 5(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010404>

## J

Jancsár, S. M., & Leonard, B. E. (1981). The effects of antidepressant drugs on conditioned taste aversion learning of the olfactory bulbectomized rat. *Neuropharmacology*, 20(12B), 1341-1345.

Jobst, A., Sabaß, L., Hall, D., Brücklmeier, B., Buchheim, A., Hall, J., ... Padberg, F. (2018). Oxytocin plasma levels predict the outcome of psychotherapy: A pilot study in chronic depression. *Journal of Affective Disorders*, 227, 206-213. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.037>

Jobst, Andrea, Sabass, L., Palagyi, A., Bauriedl-Schmidt, C., Mauer, M. C., Sarubin, N., ... Padberg, F. (2015). Effects of social exclusion on emotions and oxytocin and cortisol levels in patients with chronic depression. *Journal of Psychiatric Research*, 60, 170 - 177. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.11.001>

## K

Kaidanovich-Beilin, O., Lipina, T., Vukobradovic, I., Roder, J., & Woodgett, J. R. (2011). Assessment of Social Interaction Behaviors. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, (48). <https://doi.org/10.3791/2473>

Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., & Pizzagalli, D. A. (2015). Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 603-611. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071>

Kalueff, A. V., Aldridge, J. W., LaPorte, J. L., Murphy, D. L., & Tuohimaa, P. (2007). Analyzing grooming microstructure in neurobehavioral experiments. *Nature Protocols*, 2(10), 2538 - 2544. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.367>

Kalueff, A. V., Stewart, A. M., Song, C., Berridge, K. C., Graybiel, A. M., & Fentress, J. C. (2016). Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(1), 45-59. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.8>

Katz, R. J. (1981). Animal model of depression: effects of electroconvulsive shock therapy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 5(2), 273-277.

Kawamoto, T., Onoda, K., Nakashima, K., Nittono, H., Yamaguchi, S., & Ura, M. (2012). Is dorsal anterior cingulate cortex activation in response to social exclusion due to expectancy violation? An fMRI study. *Frontiers in Evolutionary Neuroscience*, 4, 11. <https://doi.org/10.3389/fnevo.2012.00011>

Keedwell, P., Drapier, D., Surguladze, S., Giampietro, V., Brammer, M., & Phillips, M. (2009). Neural markers of symptomatic improvement during antidepressant therapy in severe depression: subgenual cingulate and visual cortical responses to sad, but not happy, facial stimuli are correlated with changes in symptom score. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 23(7), 775 - 788. <https://doi.org/10.1177/0269881108093589>

Kendler, K. S., Hettema, J. M., Butera, F., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. (2003). Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Archives of General Psychiatry*, 60(8), 789 - 796. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.8.789>

Kessler, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annual Review of Psychology*, 48(1), 191-214. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.191>

- Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health, 34*, 119-138. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>
- Kessler, R. C., Merikangas, K. R., & Wang, P. S. (2007). Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Annual Review of Clinical Psychology, 3*, 137-158. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091444>
- Kikusui, T., Winslow, J. T., & Mori, Y. (2006). Social buffering: relief from stress and anxiety. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 361*(1476), 2215 - 2228. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1941>
- Kim, E. J., Kim, E. S., Covey, E., & Kim, J. J. (2010). Social transmission of fear in rats: the role of 22-kHz ultrasonic distress vocalization. *PLoS One, 5*(12), e15077. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015077>
- Kim, E.-J., Sidhu, M., Gaus, S. E., Huang, E. J., Hof, P. R., Miller, B. L., ... Seeley, W. W. (2012). Selective Frontoinsular von Economo Neuron and Fork Cell Loss in Early Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Cerebral Cortex (New York, NY), 22*(2), 251 - 259. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr004>
- Kirschbaum, C., Klauer, T., Filipp, S., & Hellhammer, D. H. (1995). Sex-specific Effects of Social Support on Cortisol and Subjective Responses to Acute Psychological Stress. *Psychosomatic Medicine, 57*(1), 23-31.
- Knobloch, H. S., Charlet, A., Hoffmann, L. C., Eliava, M., Khrulev, S., Cetin, A. H., ... Grinevich, V. (2012). Evoked Axonal Oxytocin Release in the Central Amygdala Attenuates Fear Response. *Neuron, 73*(3), 553-566. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.11.030>
- Knobloch, H. S., & Grinevich, V. (2014). Evolution of oxytocin pathways in the brain of vertebrates. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 8*, 31. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00031>
- Knyazev, G. G. (2007). Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 31*(3), 377 - 395. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.10.004>
- Ko, J. (2017). Neuroanatomical Substrates of Rodent Social Behavior: The Medial Prefrontal Cortex and Its Projection Patterns. *Frontiers in Neural Circuits, 11*. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00041>
- Koolhaas, J. M., Coppens, C. M., de Boer, S. F., Buwalda, B., Meerlo, P., & Timmermans, P. J. A. (2013). The Resident-intruder Paradigm: A Standardized Test for Aggression, Violence and Social Stress. *Journal of Visualized Experiments : JoVE, (77)*. <https://doi.org/10.3791/4367>
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U., & Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature, 435*(7042), 673-676. <https://doi.org/10.1038/nature03701>
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature, 455*(7215), 894-902. <https://doi.org/10.1038/nature07455>
- Kumar, P., Waiter, G. D., Dubois, M., Milders, M., Reid, I., & Steele, J. D. (2017). Increased neural response to social rejection in major depression. *Depression and Anxiety, 34*(11), 1049 - 1056. <https://doi.org/10.1002/da.22665>
- Kupferberg, A., Bicks, L., & Hasler, G. (2016). Social functioning in major depressive disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 69*, 313-332. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.002>

## L

- Labuschagne, I., Phan, K. L., Wood, A., Angstadt, M., Chua, P., Heinrichs, M., ... Nathan, P. J. (2010). Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder.

*Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(12), 2403-2413. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.123>

Lamers, F., van Oppen, P., Comijs, H. C., Smit, J. H., Spinhoven, P., van Balkom, A. J. L. M., ... Penninx, B. W. J. H. (2011). Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(3), 341-348. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06176blu>

Lapiz-Bluhm, M. D. S., Bondi, C. O., Doyen, J., Rodriguez, G., Bédard-Arana, T., & Morilak, D. A. (2008). Behavioral assays to model cognitive and affective dimensions of depression and anxiety in rats. *Journal of neuroendocrinology*, 20(10), 1115-1137. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01772.x>

Leary, M. R., Haupt, A. L., Strausser, K. S., & Chokel, J. T. (1998). Calibrating the sociometer: the relationship between interpersonal appraisals and state self-esteem. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74(5), 1290-1299.

Leary, Mark R., & Baumeister, R. F. (2000). The nature and function of self-esteem: Sociometer theory. In *Advances in Experimental Social Psychology* (Vol. 32, p. 1-62). [https://doi.org/10.1016/S0065-2601\(00\)80003-9](https://doi.org/10.1016/S0065-2601(00)80003-9)

Leary, Mark R., Kowalski, R. M., Smith, L., & Phillips, S. (2003). Teasing, rejection, and violence: Case studies of the school shootings. *Aggressive Behavior*, 29(3), 202 - 214. <https://doi.org/10.1002/ab.10061>

Leary, Mark R., Twenge, J. M., & Quinlivan, E. (2006). Interpersonal rejection as a determinant of anger and aggression. *Personality and Social Psychology Review: An Official Journal of the Society for Personality and Social Psychology, Inc*, 10(2), 111-132. [https://doi.org/10.1207/s15327957pspr1002\\_2](https://doi.org/10.1207/s15327957pspr1002_2)

Lee, E., Rhim, I., Lee, J. W., Ghim, J.-W., Lee, S., Kim, E., & Jung, M. W. (2016). Enhanced Neuronal Activity in the Medial Prefrontal Cortex during Social Approach Behavior. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(26), 6926 - 6936. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0307-16.2016>

Lee, H., & Noh, J. (2015). Social exclusion intensifies anxiety-like behavior in adolescent rats. *Behavioural Brain Research*, 284, 112-117. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.02.006>

Li, J., Li, H.-X., Shou, X.-J., Xu, X.-J., Song, T.-J., Han, S.-P., ... Han, J.-S. (2016). Effects of chronic restraint stress on social behaviors and the number of hypothalamic oxytocin neurons in male rats. *Neuropeptides*, 60, 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2016.08.011>

Lieberman, M. D., & Eisenberger, N. I. (2009). Neuroscience. Pains and pleasures of social life. *Science (New York, N.Y.)*, 323(5916), 890-891. <https://doi.org/10.1126/science.1170008>

Lim, L. W., Prickaerts, J., Huguet, G., Kadar, E., Hartung, H., Sharp, T., & Temel, Y. (2015). Electrical stimulation alleviates depressive-like behaviors of rats: investigation of brain targets and potential mechanisms. *Translational Psychiatry*, 5(3), e535. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.24>

Linnen, A.-M., Ellenbogen, M. A., Cardoso, C., & Jooper, R. (2012). Intranasal oxytocin and salivary cortisol concentrations during social rejection in university students. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 15(4), 393-402. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.631154>

Liston, C., Chen, A. C., Zebly, B. D., Drysdale, A. T., Gordon, R., Leuchter, B., ... Dubin, M. J. (2014). Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biological Psychiatry*, 76(7), 517-526. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.023>

Liu, S., & Zhang, L. (2016). Sociometer Theory. In V. Weekes-Shackelford, T. K. Shackelford, & V. A. Weekes-Shackelford (Éd.), *Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science* (p. 1-4). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-16999-6\\_1447-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-16999-6_1447-1)

Liu, Y.-Y., Zhou, X.-Y., Yang, L.-N., Wang, H.-Y., Zhang, Y.-Q., Pu, J.-C., ... Xie, P. (2017). Social defeat stress causes depression-like behavior with metabolite changes in the prefrontal cortex of rats. *PLOS ONE*, *12*(4), e0176725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176725>

Lorenz, J., Minoshima, S., & Casey, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, *126*(5), 1079-1091. <https://doi.org/10.1093/brain/awg102>

Louvar, H., Maccari, S., & Darnaudéry, M. (2005). Prenatal stress affects behavioral reactivity to an intense stress in adult female rats. *Brain Research*, *1031*(1), 67 - 73. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.10.025>

Lozano, A. M., Mayberg, H. S., Jacobbe, P., Hamani, C., Craddock, R. C., & Kennedy, S. H. (2008). Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, *64*(6), 461-467. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.034>

Lukas, M., & Neumann, I. D. (2013). Oxytocin and vasopressin in rodent behaviors related to social dysfunctions in autism spectrum disorders. *Behavioural Brain Research*, *251*, 85 - 94. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.08.011>

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: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *36*(11), 2159-2168. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.95>

## M

Maccari, S., Darnaudery, M., Morley-Fletcher, S., Zuena, A. R., Cinque, C., & Van Reeth, O. (2003). Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *27*(1), 119-127. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(03\)00014-9](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(03)00014-9)

MacDonald, K., & Feifel, D. (2013). Helping oxytocin deliver: considerations in the development of oxytocin-based therapeutics for brain disorders. *Frontiers in Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00035>

MacLeod, C., Mathews, A., & Tata, P. (1986). Attentional bias in emotional disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, *95*(1), 15-20.

MacQueen, G., & Frodl, T. (2011). The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Molecular Psychiatry*, *16*(3), 252 - 264. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.80>

Mah, B. L., Van Ijzendoorn, M. H., Smith, R., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (2013). Oxytocin in postnatally depressed mothers: its influence on mood and expressed emotion. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *40*, 267 - 272. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.10.005>

Mai, L. M., Freudenthaler, R., Schneider, F. M., & Vorderer, P. (2015). "I know you've seen it!" Individual and social factors for users' chatting behavior on Facebook. *Computers in Human Behavior*, *49*, 296-302. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2015.01.074>

Mandell, D., Siegle, G. J., Shutt, L., Feldmiller, J., & Thase, M. E. (2014). Neural substrates of trait ruminations in depression. *Journal of Abnormal Psychology*, *123*(1), 35 - 48. <https://doi.org/10.1037/a0035834>

Maniglio, R., Gusciglio, F., Lofrese, V., Belvederi Murri, M., Tamburello, A., & Innamorati, M. (2014). Biased processing of neutral facial expressions is associated with depressive symptoms and suicide ideation in individuals at risk for major depression due to affective temperaments. *Comprehensive Psychiatry*, *55*(3), 518-525. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.10.008>

- Manoliu, A., Meng, C., Brandl, F., Doll, A., Tahmasian, M., Scherr, M., ... Sorg, C. (2013). Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 930. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00930>
- Marcolin, M. L., Hodges, T. E., Baumbach, J. L., & McCormick, C. M. (2019). Adolescent social stress and social context influence the intake of ethanol and sucrose in male rats soon and long after the stress exposures. *Developmental Psychobiology*, 61(1), 81-95. <https://doi.org/10.1002/dev.21800>
- Marlin, B. J., & Froemke, R. C. (2017). Oxytocin modulation of neural circuits for social behavior. *Developmental Neurobiology*, 77(2), 169-189. <https://doi.org/10.1002/dneu.22452>
- Maslow, A. H. (1943). A theory of human motivation. *Psychological Review*, 50(4), 370-396. <https://doi.org/10.1037/h0054346>
- Masten, C. L., Eisenberger, N. I., Borofsky, L. A., McNealy, K., Pfeifer, J. H., & Dapretto, M. (2011). Subgenual anterior cingulate responses to peer rejection: A marker of adolescents' risk for depression. *Development and psychopathology*, 23(1), 283-292. <https://doi.org/10.1017/S0954579410000799>
- Masten, C. L., Eisenberger, N. I., Borofsky, L. A., Pfeifer, J. H., McNealy, K., Mazziotta, J. C., & Dapretto, M. (2009). Neural correlates of social exclusion during adolescence: understanding the distress of peer rejection. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4(2), 143-157. <https://doi.org/10.1093/scan/nsp007>
- Matthews, K., Forbes, N., & Reid, I. C. (1995). Sucrose consumption as an hedonic measure following chronic unpredictable mild stress. *Physiology & Behavior*, 57(2), 241-248.
- Mayberg, H. S. (1997). Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(3), 471-481. <https://doi.org/10.1176/jnp.9.3.471>
- Mayberg, Helen S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., ... Kennedy, S. H. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45(5), 651-660. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014>
- McCann, K. E., & Huhman, K. L. (2012). The Effect of Escapable Versus Inescapable Social Defeat on Conditioned Defeat and Social Recognition in Syrian Hamsters. *Physiology & behavior*, 105(2), 493-497. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.09.009>
- McEwen, B. S. (2008). Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European journal of pharmacology*, 583(2-3), 174-185. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.071>
- McGrath, C. L., Kelley, M. E., Holtzheimer, P. E., Dunlop, B. W., Craighead, W. E., Franco, A. R., ... Mayberg, H. S. (2013). Toward a Neuroimaging Treatment Selection Biomarker for Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*, 70(8), 821-829. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.143>
- McKenna, K. Y. A., Green, A. S., & Gleason, M. E. J. (2002). Relationship formation on the Internet: What's the big attraction? *Journal of Social Issues*, 58(1), 9-31. <https://doi.org/10.1111/1540-4560.00246>
- McNeal, N., Appleton, K. M., Johnson, A. K., Scotti, M.-A. L., Wardwell, J., Murphy, R., ... Grippo, A. J. (2017). The protective effects of social bonding on behavioral and pituitary-adrenal axis reactivity to chronic mild stress in prairie voles. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 20(2), 175-182. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1295444>
- McNeely, H. E., Mayberg, H. S., Lozano, A. M., & Kennedy, S. H. (2008). Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: preliminary results over 12 months.

*The Journal of Nervous and Mental Disease*, 196(5), 405 - 410.  
<https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181710927>

McQuaid, R. J., McInnis, O. A., Abizaid, A., & Anisman, H. (2014). Making room for oxytocin in understanding depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 45, 305 - 322.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.07.005>

Medford, N., & Critchley, H. D. (2010). Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Structure & Function*, 214(5 - 6), 535 - 549.  
<https://doi.org/10.1007/s00429-010-0265-x>

Mendez, M. F., Anderson, E., & Shapira, J. S. (2005). An investigation of moral judgement in frontotemporal dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 18(4), 193-197.

Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 483-506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>

Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure & Function*, 214(5-6), 655-667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>

Miczek, K. A., & O'Donnell, J. M. (1978). Intruder-evoked aggression in isolated and nonisolated mice: effects of psychomotor stimulants and L-dopa. *Psychopharmacology*, 57(1), 47-55.

Miller, G. (2011). Why Loneliness Is Hazardous to Your Health. *Science*, 331(6014), 138 - 140.  
<https://doi.org/10.1126/science.331.6014.138>

Mitre, M., Minder, J., Morina, E. X., Chao, M. V., & Froemke, R. C. (2018). Oxytocin Modulation of Neural Circuits. *Current topics in behavioral neurosciences*, 35, 31 - 53.  
[https://doi.org/10.1007/7854\\_2017\\_7](https://doi.org/10.1007/7854_2017_7)

Mogg, K., & Bradley, B. P. (2005). Attentional Bias in Generalized Anxiety Disorder Versus Depressive Disorder. *Cognitive Therapy and Research*, 29(1), 29-45. <https://doi.org/10.1007/s10608-005-1646-y>

Monteiro, S., Roque, S., de Sá-Calçada, D., Sousa, N., Correia-Neves, M., & Cerqueira, J. J. (2015). An Efficient Chronic Unpredictable Stress Protocol to Induce Stress-Related Responses in C57BL/6 Mice. *Frontiers in Psychiatry*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00006>

Moor, B. G., Güroğlu, B., Op de Macks, Z. A., Rombouts, S. A. R. B., Van der Molen, M. W., & Crone, E. A. (2012). Social exclusion and punishment of excluders: neural correlates and developmental trajectories. *NeuroImage*, 59(1), 708-717. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.028>

Mottaghy, F. M., Keller, C. E., Gangitano, M., Ly, J., Thall, M., Parker, J. A., & Pascual-Leone, A. (2002). Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Research*, 115(1-2), 1-14.

Mottolèse, R., Redouté, J., Costes, N., Bars, D. L., & Sirigu, A. (2014). Switching brain serotonin with oxytocin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(23), 8637 - 8642.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1319810111>

Moy, S. S., Nadler, J. J., Perez, A., Barbaro, R. P., Johns, J. M., Magnuson, T. R., ... Crawley, J. N. (2004). Sociability and preference for social novelty in five inbred strains: an approach to assess autistic-like behavior in mice. *Genes, Brain and Behavior*, 3(5), 287 - 302. <https://doi.org/10.1111/j.1601-1848.2004.00076.x>

Murray, F., Smith, D. W., & Hutson, P. H. (2008). Chronic low dose corticosterone exposure decreased hippocampal cell proliferation, volume and induced anxiety and depression like behaviours in mice. *European Journal of Pharmacology*, 583(1), 115-127. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.01.014>

## N

Nam, H., Clinton, S. M., Jackson, N. L., & Kerman, I. A. (2014). Learned helplessness and social avoidance in the Wistar-Kyoto rat. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00109>

Namkung, H., Kim, S.-H., & Sawa, A. (2017). The insula: an underestimated brain area in clinical neuroscience, psychiatry, and neurology. *Trends in neurosciences*, 40(4), 200 - 207. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.002>

Nejad, A. B., Fossati, P., & Lemogne, C. (2013). Self-Referential Processing, Rumination, and Cortical Midline Structures in Major Depression. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00666>

Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal Models of Neuropsychiatric Disorders. *Nature neuroscience*, 13(10), 1161-1169. <https://doi.org/10.1038/nn.2647>

Neumann, I. D., Wegener, G., Homberg, J. R., Cohen, H., Slattery, D. A., Zohar, J., ... Mathé, A. A. (2011). Animal models of depression and anxiety: What do they tell us about human condition? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(6), 1357 - 1375. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.11.028>

Neumann, I. D., Wigger, A., Torner, L., Holsboer, F., & Landgraf, R. (2000). Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus. *Journal of Neuroendocrinology*, 12(3), 235-243.

Neumann, Inga D, Krömer, S. A., Toschi, N., & Ebner, K. (2000). Brain oxytocin inhibits the (re)activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male rats: involvement of hypothalamic and limbic brain regions. *Regulatory Peptides*, 96(1), 31-38. [https://doi.org/10.1016/S0167-0115\(00\)00197-X](https://doi.org/10.1016/S0167-0115(00)00197-X)

Nimchinsky, E. A., Gilissen, E., Allman, J. M., Perl, D. P., Erwin, J. M., & Hof, P. R. (1999). A neuronal morphologic type unique to humans and great apes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(9), 5268-5273.

Nollet, M., Le Guisquet, A.-M., & Belzung, C. (2013). Models of depression: unpredictable chronic mild stress in mice. *Current Protocols in Pharmacology*, Chapter 5, Unit 5.65. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0565s61>

## O

O'Connor, L. E., Berry, J. W., Lewis, T., Mulherin, K., & Crisostomo, P. S. (2007). Empathy and depression: The moral system on overdrive. In *Empathy in mental illness* (p. 49 - 75). <https://doi.org/10.1017/CBO9780511543753.005>

O'Connor, W. T., & Leonard, B. E. (1986). Effect of chronic administration of the 6-aza analogue of mianserin (Org. 3770) and its enantiomers on behaviour and changes in noradrenaline metabolism of olfactory-bulbectomized rats in the « open field » apparatus. *Neuropharmacology*, 25(3), 267-270.

Olf, M., Frijling, J. L., Kubzansky, L. D., Bradley, B., Ellenbogen, M. A., Cardoso, C., ... van Zuiden, M. (2013). The role of oxytocin in social bonding, stress regulation and mental health: An update on the moderating effects of context and interindividual differences. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1883 - 1894. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.019>

Ongür, D., & Price, J. L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 10(3), 206-219.

Onoda, K., Okamoto, Y., Nakashima, K., Nittono, H., Ura, M., & Yamawaki, S. (2009). Decreased ventral anterior cingulate cortex activity is associated with reduced social pain during emotional support. *Social Neuroscience*, 4(5), 443-454. <https://doi.org/10.1080/17470910902955884>

Onoda, K., Okamoto, Y., Nakashima, K., Nittono, H., Yoshimura, S., Yamawaki, S., ... Ura, M. (2010). Does low self-esteem enhance social pain? The relationship between trait self-esteem and anterior cingulate cortex activation induced by ostracism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 5(4), 385-391. <https://doi.org/10.1093/scan/nsq002>

## P

Palomero-Gallagher, N., Mohlberg, H., Zilles, K., & Vogt, B. (2008). Cytology and receptor architecture of human anterior cingulate cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 508(6), 906-926. <https://doi.org/10.1002/cne.21684>

Panksepp, J. (2004). *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions*. Oxford University Press.

Panksepp, J. B., & Lahvis, G. P. (2011). Rodent empathy and affective neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(9), 1864-1875. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.05.013>

Pantic, I. (2014). Online Social Networking and Mental Health. *Cyberpsychology, Behavior and Social Networking*, 17(10), 652-657. <https://doi.org/10.1089/cyber.2014.0070>

Paykel, E. S. (2003). Life events and affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, (418), 61-66.

Pedersen, C. A., & Prange, A. J. (1979). Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76(12), 6661-6665. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.12.6661>

Peterson, B. S., Warner, V., Bansal, R., Zhu, H., Hao, X., Liu, J., ... Weissman, M. M. (2009). Cortical thinning in persons at increased familial risk for major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(15), 6273-6278. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805311106>

Peyron, R., Laurent, B., & García-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 30(5), 263-288.

Philippi, C. L., Motzkin, J. C., Pujara, M. S., & Koenigs, M. (2015). Subclinical depression severity is associated with distinct patterns of functional connectivity for subregions of anterior cingulate cortex. *Journal of Psychiatric Research*, 71, 103-111. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.10.005>

Pickett, C. L., & Gardner, W. L. (2005). The social monitoring system: Enhanced sensitivity to social cues and information as an adaptive response to social exclusion. In *Sydney Symposium of Social Psychology series. The social outcast: Ostracism, social exclusion, rejection, and bullying*. (Psychology Press, p. 213 - 226). Consulté à l'adresse [https://www.researchgate.net/publication/312446873\\_The\\_social\\_monitoring\\_system\\_Enhanced\\_sensitivity\\_to\\_social\\_cues\\_and\\_information\\_as\\_an\\_adaptive\\_response\\_to\\_social\\_exclusion\\_and\\_belonging\\_need](https://www.researchgate.net/publication/312446873_The_social_monitoring_system_Enhanced_sensitivity_to_social_cues_and_information_as_an_adaptive_response_to_social_exclusion_and_belonging_need)

Pickett, C. L., Gardner, W. L., & Knowles, M. (2004). Getting a cue: the need to belong and enhanced sensitivity to social cues. *Personality & Social Psychology Bulletin*, 30(9), 1095 - 1107. <https://doi.org/10.1177/0146167203262085>

Pignatelli, M., Beyeler, A., & Leinekugel, X. (2012). Neural circuits underlying the generation of theta oscillations. *Journal of Physiology-Paris*, 106(3), 81 - 92. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2011.09.007>

- Pobbe, R. L. H., Pearson, B. L., Defensor, E. B., Bolivar, V. J., Young, W. S., Lee, H.-J., ... Blanchard, R. J. (2012). Oxytocin receptor knockout mice display deficits in the expression of autism-related behaviors. *Hormones and Behavior*, *61*(3), 436-444. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.10.010>
- Pochon, J. B., Levy, R., Fossati, P., Lehericy, S., Poline, J. B., Pillon, B., ... Dubois, B. (2002). The neural system that bridges reward and cognition in humans: An fMRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(8), 5669-5674. <https://doi.org/10.1073/pnas.082111099>
- Porcelli, S., Van Der Wee, N., van der Werff, S., Aghajani, M., Glennon, J. C., van Heukelum, S., ... Serretti, A. (2018). Social brain, social dysfunction and social withdrawal. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.012>
- Porsolt, R. D., Bertin, A., & Jalfre, M. (1977). Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie*, *229*(2), 327-336.
- Posner, J., Cha, J., Wang, Z., Talati, A., Warner, V., Gerber, A., ... Weissman, M. (2016). Increased Default Mode Network Connectivity in Individuals at High Familial Risk for Depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *41*(7), 1759-1767. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.342>
- Price, D. D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science (New York, N.Y.)*, *288*(5472), 1769-1772.
- Price, J. L., & Drevets, W. C. (2012). Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(1), 61-71. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.12.011>
- Pryce, C. R., Azzinnari, D., Spinelli, S., Seifritz, E., Tegethoff, M., & Meinschmidt, G. (2011). Helplessness: a systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression. *Pharmacology & Therapeutics*, *132*(3), 242 - 267. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.06.006>
- Puetz, V. B., Kohn, N., Dahmen, B., Zvyagintsev, M., Schüppen, A., Schultz, R. T., ... Konrad, K. (2014). Neural response to social rejection in children with early separation experiences. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *53*(12), 1328-1337.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.09.004>

## R

- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(2), 676-682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Reich, S., Schneider, F. M., & Heling, L. (2018). Zero Likes – Symbolic interactions and need satisfaction online. *Computers in Human Behavior*, *80*, 97 - 102. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2017.10.043>
- Remus, J. L., & Dantzer, R. (2016). Inflammation Models of Depression in Rodents: Relevance to Psychotropic Drug Discovery. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *19*(9). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw028>
- Réus, G. Z., Stringari, R. B., Ribeiro, K. F., Cipriano, A. L., Panizzutti, B. S., Stertz, L., ... Quevedo, J. (2011). Maternal deprivation induces depressive-like behaviour and alters neurotrophin levels in the rat brain. *Neurochemical Research*, *36*(3), 460-466. <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0364-3>
- Rhebergen, D., Beekman, A. T. F., de Graaf, R., Nolen, W. A., Spijker, J., Hoogendijk, W. J., & Penninx, B. W. J. H. (2010). Trajectories of recovery of social and physical functioning in major depression, dysthymic disorder and double depression: a 3-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, *124*(1-2), 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.029>

Riga, D., Theijs, J. T., De Vries, T. J., Smit, A. B., & Spijker, S. (2015). Social defeat-induced anhedonia: effects on operant sucrose-seeking behavior. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00195>

Rogers-Carter, M. M., Varela, J. A., Gribbons, K. B., Pierce, A. F., McGoey, M. T., Ritchey, M., & Christianson, J. P. (2018). Insular cortex mediates approach and avoidance responses to social affective stimuli. *Nature Neuroscience*, 21(3), 404-414. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0071-y>

Rotge, J.-Y., Lemogne, C., Hinfrey, S., Huguet, P., Grynszpan, O., Tartour, E., ... Fossati, P. (2015). A meta-analysis of the anterior cingulate contribution to social pain. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10(1), 19-27. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu110>

Rüedi-Bettschen, D., Zhang, W., Russig, H., Ferger, B., Weston, A., Pedersen, E.-M., ... Pryce, C. R. (2006). Early deprivation leads to altered behavioural, autonomic and endocrine responses to environmental challenge in adult Fischer rats. *The European Journal of Neuroscience*, 24(10), 2879-2893. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05158.x>

Rutledge, P. B. (2011, novembre 8). Social Networks: What Maslow Misses. Consulté 24 janvier 2019, à l'adresse Psychology Today website: <http://www.psychologytoday.com/blog/positively-media/201111/social-networks-what-maslow-misses-0>

Rutte, C., & Taborsky, M. (2007). Generalized Reciprocity in Rats. *PLOS Biology*, 5(7), e196. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050196>

Rygula, R., Abumaria, N., Flügge, G., Hiemke, C., Fuchs, E., Rütther, E., & Havemann-reinecke, U. (2006). Citalopram counteracts depressive-like symptoms evoked by chronic social stress in rats. *Behavioural Pharmacology*, 17(1), 19-29. <https://doi.org/10.1097/01.fbp.0000186631.53851.71>

## S

Sabihi, S., Dong, S. M., Maurer, S. D., Post, C., & Leuner, B. (2017). Oxytocin in the medial prefrontal cortex attenuates anxiety: Anatomical and receptor specificity and mechanism of action. *Neuropharmacology*, 125, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.06.024>

Sabihi, S., Durosko, N. E., Dong, S. M., & Leuner, B. (2014). Oxytocin in the prelimbic medial prefrontal cortex reduces anxiety-like behavior in female and male rats. *Psychoneuroendocrinology*, 45, 31-42. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.009>

Sacchet, M. D., & Gotlib, I. H. (2017). Myelination of the brain in Major Depressive Disorder: An in vivo quantitative magnetic resonance imaging study. *Scientific Reports*, 7(1), 2200. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02062-y>

Sarnyai, Z., Alsaif, M., Bahn, S., Ernst, A., Guest, P. C., Hradetzky, E., ... Wesseling, H. (2011). Chapter 8 - Behavioral and Molecular Biomarkers in Translational Animal Models for Neuropsychiatric Disorders. In P. C. Guest & S. Bahn (Éd.), *International Review of Neurobiology* (p. 203-238). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387718-5.00008-0>

Scantamburlo, G., Ansseau, M., Geenen, V., & Legros, J.-J. (2011). Intranasal oxytocin as an adjunct to escitalopram in major depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(2), E5. <https://doi.org/10.1176/jnp.23.2.jnpe5>

Schindelin, J., Arganda-Carreras, I., Frise, E., Kaynig, V., Longair, M., Pietzsch, T., ... Cardona, A. (2012). Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nature Methods*, 9(7), 676-682. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2019>

Schmidt, M. V., Wang, X.-D., & Meijer, O. C. (2011). Early life stress paradigms in rodents: potential animal models of depression? *Psychopharmacology*, 214(1), 131-140. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2096-0>

- Schneider, P., Hannusch, C., Schmahl, C., Bohus, M., Spanagel, R., & Schneider, M. (2014). Adolescent peer-rejection persistently alters pain perception and CB1 receptor expression in female rats. *European Neuropsychopharmacology*, 24(2), 290-301. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.04.004>
- Schneider, P., Pätz, M., Spanagel, R., & Schneider, M. (2016). Adolescent social rejection alters pain processing in a CB1 receptor dependent manner. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 26(7), 1201 - 1212. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.04.007>
- Sebastian, C. L., Tan, G. C. Y., Roiser, J. P., Viding, E., Dumontheil, I., & Blakemore, S.-J. (2011). Developmental influences on the neural bases of responses to social rejection: Implications of social neuroscience for education. *NeuroImage*, 57(3), 686 - 694. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.063>
- Seeley, W. W., Carlin, D. A., Allman, J. M., Macedo, M. N., Bush, C., Miller, B. L., & Dearmond, S. J. (2006). Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. *Annals of Neurology*, 60(6), 660-667. <https://doi.org/10.1002/ana.21055>
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(9), 2349-2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Segrin, C. (2000). Social skills deficits associated with depression. *Clinical Psychology Review*, 20(3), 379-403. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(98\)00104-4](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(98)00104-4)
- Seidel, E. M., Silani, G., Metzler, H., Thaler, H., Lamm, C., Gur, R. C., ... Derntl, B. (2013). The impact of social exclusion vs. inclusion on subjective and hormonal reactions in females and males. *Psychoneuroendocrinology*, 38(12), 2925-2932. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.07.021>
- Selten, J.-P., Booij, J., Buwalda, B., & Meyer-Lindenberg, A. (2017). Biological Mechanisms Whereby Social Exclusion May Contribute to the Etiology of Psychosis: A Narrative Review. *Schizophrenia Bulletin*, 43(2), 287-292. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw180>
- Sengupta, P. (2013). The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(6), 624-630.
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Price, J. L., Rundle, M. M., Vaishnavi, S. N., Snyder, A. Z., ... Raichle, M. E. (2009). The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(6), 1942-1947. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812686106>
- Silk, J. S., Siegle, G. J., Lee, K. H., Nelson, E. E., Stroud, L. R., & Dahl, R. E. (2014). Increased neural response to peer rejection associated with adolescent depression and pubertal development. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(11), 1798-1807. <https://doi.org/10.1093/scan/nst175>
- Siviy, S. M., Love, N. J., DeCicco, B. M., Giordano, S. B., & Seifert, T. L. (2003). The relative playfulness of juvenile Lewis and Fischer-344 rats. *Physiology & Behavior*, 80(2-3), 385-394.
- Slattery, D. A., & Cryan, J. F. (2012). Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature Protocols*, 7(6), 1009-1014. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.044>
- Slattery, D. A., & Cryan, J. F. (2014). The Ups and Downs of Modelling Mood Disorders in Rodents. *ILAR Journal*, 55(2), 297-309. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu026>
- Slattery, D. A., & Neumann, I. D. (2010). Oxytocin and Major Depressive Disorder: Experimental and Clinical Evidence for Links to Aetiology and Possible Treatment. *Pharmaceuticals*, 3(3), 702-724. <https://doi.org/10.3390/ph3030702>

- Slattery, D. A., Neumann, I. D., & Cryan, J. F. (2011). Transient inactivation of the infralimbic cortex induces antidepressant-like effects in the rat. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(10), 1295-1303. <https://doi.org/10.1177/0269881110368873>
- Slavich, G. M., Thornton, T., Torres, L. D., Monroe, S. M., & Gotlib, I. H. (2009). TARGETED REJECTION PREDICTS HASTENED ONSET OF MAJOR DEPRESSION. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 28(2), 223-243. <https://doi.org/10.1521/jscp.2009.28.2.223>
- Smeltzer, M. D., Curtis, J. T., Aragona, B. J., & Wang, Z. (2006). Dopamine, oxytocin, and vasopressin receptor binding in the medial prefrontal cortex of monogamous and promiscuous voles. *Neuroscience Letters*, 394(2), 146-151. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.10.019>
- Smolinsky, A. N., Bergner, C. L., LaPorte, J. L., & Kalueff, A. V. (2009). Analysis of Grooming Behavior and Its Utility in Studying Animal Stress, Anxiety, and Depression. In T. D. Gould (Éd.), *Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice: Characterization Using Behavioral Tests* (p. 21-36). [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-303-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-303-9_2)
- Söderlund, J., & Lindskog, M. (2018). Relevance of Rodent Models of Depression in Clinical Practice: Can We Overcome the Obstacles in Translational Neuropsychiatry? *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(7), 668-676. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy037>
- Song, C., & Leonard, B. E. (2005). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(4 - 5), 627 - 647. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.010>
- Sprengelmeyer, R., Steele, J. D., Mwangi, B., Kumar, P., Christmas, D., Milders, M., & Matthews, K. (2011). The insular cortex and the neuroanatomy of major depression. *Journal of Affective Disorders*, 133(1), 120-127. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.04.004>
- Spruijt, B. M., van Hooff, J. A., & Gispen, W. H. (1992). Ethology and neurobiology of grooming behavior. *Physiological Reviews*, 72(3), 825-852. <https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.3.825>
- Sreekrishnan, A., Herrera, T. A., Wu, J., Borelli, J. L., White, L. O., Rutherford, H. J. V., ... Crowley, M. J. (2014). Kin rejection: social signals, neural response and perceived distress during social exclusion. *Developmental Science*, 17(6), 1029-1041. <https://doi.org/10.1111/desc.12191>
- Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(34), 12569 - 12574. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800005105>
- Sripada, C. S., Phan, K. L., Labuschagne, I., Welsh, R., Nathan, P. J., & Wood, A. G. (2013). Oxytocin enhances resting-state connectivity between amygdala and medial frontal cortex. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(2), 255-260. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000533>
- Steger, M. F., & Kashdan, T. B. (2009). Depression and Everyday Social Activity, Belonging, and Well-Being. *Journal of counseling psychology*, 56(2), 289-300. <https://doi.org/10.1037/a0015416>
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., & Simon, P. (1985). The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, 85(3), 367-370.
- Stevens, F. L., Hurley, R. A., Taber, K. H., Hurley, R. A., Hayman, L. A., & Taber, K. H. (2011). Anterior Cingulate Cortex: Unique Role in Cognition and Emotion. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(2), 121-125. <https://doi.org/10.1176/jnp.23.2.jnp121>

## T

Takagishi, M., & Chiba, T. (1991). Efferent projections of the infralimbic (area 25) region of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tracer PHA-L study. *Brain Research*, *566*(1-2), 26-39.

Takahashi, T., Yücel, M., Lorenzetti, V., Tanino, R., Whittle, S., Suzuki, M., ... Allen, N. B. (2010). Volumetric MRI study of the insular cortex in individuals with current and past major depression. *Journal of Affective Disorders*, *121*(3), 231-238. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.003>

Tribollet, E., Dubois-Dauphin, M., Dreifuss, J. J., Barberis, C., & Jard, S. (1992). Oxytocin receptors in the central nervous system. Distribution, development, and species differences. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *652*, 29-38.

Twenge, J. M., Baumeister, R. F., Tice, D. M., & Stucke, T. S. (2001). If you can't join them, beat them: effects of social exclusion on aggressive behavior. *Journal of Personality and Social Psychology*, *81*(6), 1058-1069.

Twenge, Jean M., Baumeister, R. F., DeWall, C. N., Ciarocco, N. J., & Bartels, J. M. (2007). Social exclusion decreases prosocial behavior. *Journal of Personality and Social Psychology*, *92*(1), 56-66. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.92.1.56>

Twenge, Jean M., Catanese, K. R., & Baumeister, R. F. (2003). Social exclusion and the deconstructed state: time perception, meaninglessness, lethargy, lack of emotion, and self-awareness. *Journal of Personality and Social Psychology*, *85*(3), 409-423. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.85.3.409>

Tynan, R. J., Weidenhofer, J., Hinwood, M., Cairns, M. J., Day, T. A., & Walker, F. R. (2012). A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain, Behavior, and Immunity*, *26*(3), 469 - 479. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.12.011>

Tzanoulinou, S., Riccio, O., de Boer, M. W., & Sandi, C. (2014). Peripubertal stress-induced behavioral changes are associated with altered expression of genes involved in excitation and inhibition in the amygdala. *Translational Psychiatry*, *4*(7), e410. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.54>

## U

Uddin, L. Q. (2015). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(1), 55-61. <https://doi.org/10.1038/nrn3857>

Uddin, L. Q., Nomi, J. S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J., & Boucher, O. (2017). Structure and Function of the Human Insula. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, *34*(4), 300-306. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000377>

Uvnäs-Moberg, K., Björkstrand, E., Hillegaart, V., & Ahlenius, S. (1999). Oxytocin as a possible mediator of SSRI-induced antidepressant effects. *Psychopharmacology*, *142*(1), 95 - 101. <https://doi.org/10.1007/s002130050867>

Uvnäs-Moberg, K., & Petersson, M. (2005). [Oxytocin, a mediator of anti-stress, well-being, social interaction, growth and healing]. *Zeitschrift Fur Psychosomatische Medizin Und Psychotherapie*, *51*(1), 57-80.

## V

van der Molen, M. J. W., Dekkers, L. M. S., Westenberg, P. M., van der Veen, F. M., & van der Molen, M. W. (2017). Why don't you like me? Midfrontal theta power in response to unexpected peer rejection feedback. *NeuroImage*, *146*, 474-483. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.045>

- van Kerkhof, L. W. M., Damsteegt, R., Trezza, V., Voorn, P., & Vanderschuren, L. J. M. J. (2013). Social play behavior in adolescent rats is mediated by functional activity in medial prefrontal cortex and striatum. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(10), 1899-1909. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.83>
- van Noordt, S. J. R., White, L. O., Wu, J., Mayes, L. C., & Crowley, M. J. (2015). Social exclusion modulates event-related frontal theta and tracks ostracism distress in children. *NeuroImage*, 118, 248-255. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.085>
- Vanderschuren, L. J., Niesink, R. J., & Van Ree, J. M. (1997). The neurobiology of social play behavior in rats. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21(3), 309-326.
- Vecchiato, G., Toppi, J., Astolfi, L., De Vico Fallani, F., Cincotti, F., Mattia, D., ... Babiloni, F. (2011). Spectral EEG frontal asymmetries correlate with the experienced pleasantness of TV commercial advertisements. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 49(5), 579 - 583. <https://doi.org/10.1007/s11517-011-0747-x>
- Vertes, R. P. (2004). Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse*, 51(1), 32-58. <https://doi.org/10.1002/syn.10279>
- Vetulani, J. (2013). Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition. *Pharmacological Reports: PR*, 65(6), 1451-1461.
- Viana, D. S., Gordo, I., Sucena, E., & Moita, M. A. P. (2010). Cognitive and motivational requirements for the emergence of cooperation in a rat social game. *PloS One*, 5(1), e8483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008483>
- Vogt, B. A., Nimchinsky, E. A., Vogt, L. J., & Hof, P. R. (1995). Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *The Journal of Comparative Neurology*, 359(3), 490-506. <https://doi.org/10.1002/cne.903590310>
- Vogt, Brent A., & Paxinos, G. (2014). Cytoarchitecture of mouse and rat cingulate cortex with human homologies. *Brain Structure & Function*, 219(1), 185-192. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0493-3>
- Vollmayr, B., & Henn, F. A. (2001). Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. *Brain Research Protocols*, 8(1), 1-7. [https://doi.org/10.1016/S1385-299X\(01\)00067-8](https://doi.org/10.1016/S1385-299X(01)00067-8)
- Vorderer, P., & Schneider, F. M. (2016). Social media and ostracism. In *Ostracism, exclusion, and rejection (Frontiers of Social Psychology)* (Psychology Press, p. 240-257). Consulté à l'adresse [https://www.researchgate.net/publication/280305731\\_Social\\_media\\_and\\_ostracism](https://www.researchgate.net/publication/280305731_Social_media_and_ostracism)
- ## W
- Walker, C.-D., Deschamps, S., Proulx, K., Tu, M., Salzman, C., Woodside, B., ... Richard, D. (2004). Mother to infant or infant to mother? Reciprocal regulation of responsiveness to stress in rodents and the implications for humans. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 29(5), 364-382.
- Wallis, J. D. (2012). Cross-species studies of orbitofrontal cortex and value-based decision-making. *Nature Neuroscience*, 15(1), 13-19. <https://doi.org/10.1038/nn.2956>
- Walsh, R. N., & Cummins, R. A. (1976). The Open-Field Test: a critical review. *Psychological Bulletin*, 83(3), 482-504.
- Wang, C., Wu, H., Chen, F., Xu, J., Li, H., Li, H., & Wang, J. (2018). Disrupted functional connectivity patterns of the insula subregions in drug-free major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 234, 297-304. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.033>

- Wang, H., Braun, C., & Enck, P. (2017). How the brain reacts to social stress (exclusion) - A scoping review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 80, 80 - 88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.012>
- Warburton, W. A., Williams, K. D., & Cairns, D. R. (2006). When ostracism leads to aggression: The moderating effects of control deprivation. *Journal of Experimental Social Psychology*, 42(2), 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.jesp.2005.03.005>
- Weinstock, M. (2016). Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior. *Neurobiology of Stress*, 6, 3-13. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.004>
- Wesselmann, Eric D., Butler, F. A., Williams, K. D., & Pickett, C. L. (2010). Adding injury to insult: unexpected rejection leads to more aggressive responses. *Aggressive Behavior*, 36(4), 232 - 237. <https://doi.org/10.1002/ab.20347>
- Wesselmann, Eric D., Nairne, J. S., & Williams, K. D. (2012). An evolutionary social psychological approach to studying the effects of ostracism. *Journal of Social, Evolutionary, and Cultural Psychology*, 6(3), 309-328. <https://doi.org/10.1037/h0099249>
- Wesselmann, Eric D., Ren, D., & Williams, K. D. (2015). Motivations for responses to ostracism. *Frontiers in Psychology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00040>
- Wesselmann, Eric Donald, Wirth, J. H., & Bernstein, M. J. (2017). Expectations of Social Inclusion and Exclusion. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00112>
- Wesson, D. W. (2013). Sniffing behavior communicates social hierarchy. *Current Biology: CB*, 23(7), 575-580. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.02.012>
- Whishaw, I. Q., & Kolb, B. (2004). *The Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests*. Oxford University Press.
- Williams, J. R., Insel, T. R., Harbaugh, C. R., & Carter, C. S. (1994). Oxytocin administered centrally facilitates formation of a partner preference in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Journal of Neuroendocrinology*, 6(3), 247-250.
- Williams, K. D. (2006). Ostracism. *Annual Review of Psychology*, 58(1), 425 - 452. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085641>
- Williams, K. D., Case, T. I., & Govan, C. L. (2003). Impact of ostracism on social judgments and decisions: Explicit and implicit responses. In *Social judgments: Implicit and explicit processes* (p. 325 -342). New York, NY, US: Cambridge University Press.
- Williams, K. D., Cheung, C. K., & Choi, W. (2000). Cyberostracism: effects of being ignored over the Internet. *Journal of Personality and Social Psychology*, 79(5), 748-762.
- Williams, K. D., & Jarvis, B. (2006). Cyberball: A program for use in research on interpersonal ostracism and acceptance. *Behavior Research Methods*, 38(1), 174 - 180. <https://doi.org/10.3758/BF03192765>
- Williams, K. D., & Zadro, L. (2005). Ostracism: the indiscriminate early detection system. *The Social Outcast: Ostracism, Social Exclusion, Rejection, and Bullying*, 19-34.
- Willner, P. (1997). Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology*, 134(4), 319 - 329. <https://doi.org/10.1007/s002130050456>
- Willner, P. (2005). Chronic Mild Stress (CMS) Revisited: Consistency and Behavioural-Neurobiological Concordance in the Effects of CMS. *Neuropsychobiology*, 52(2), 90 - 110. <https://doi.org/10.1159/000087097>

Wills, G. D., Wesley, A. L., Moore, F. R., & Sisemore, D. A. (1983). Social interactions among rodent conspecifics: A review of experimental paradigms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 7(3), 315-323. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(83\)90035-0](https://doi.org/10.1016/0149-7634(83)90035-0)

Wilson, C. A., & Koenig, J. I. (2014). Social interaction and social withdrawal in rodents as readouts for investigating the negative symptoms of schizophrenia. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(5), 759 - 773. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.11.008>

Windle, R. J., Kershaw, Y. M., Shanks, N., Wood, S. A., Lightman, S. L., & Ingram, C. D. (2004). Oxytocin Attenuates Stress-Induced c-fos mRNA Expression in Specific Forebrain Regions Associated with Modulation of Hypothalamo–Pituitary–Adrenal Activity. *Journal of Neuroscience*, 24(12), 2974-2982. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3432-03.2004>

Wirth, J. H., Bernstein, M. J., & LeRoy, A. S. (2015). Atimia: A New Paradigm for Investigating How Individuals Feel When Ostracizing Others. *The Journal of Social Psychology*, 155(5), 497 - 514. <https://doi.org/10.1080/00224545.2015.1060934>

Witt, D. M., Winslow, J. T., & Insel, T. R. (1992). Enhanced social interactions in rats following chronic, centrally infused oxytocin. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 43(3), 855 - 861.

Woo, C.-W., Koban, L., Kross, E., Lindquist, M. A., Banich, M. T., Ruzic, L., ... Wager, T. D. (2014). Separate neural representations for physical pain and social rejection. *Nature communications*, 5, 5380. <https://doi.org/10.1038/ncomms6380>

Wotjak, C. T., Ganster, J., Kohl, G., Holsboer, F., Landgraf, R., & Engelmann, M. (1998). Dissociated central and peripheral release of vasopressin, but not oxytocin, in response to repeated swim stress: new insights into the secretory capacities of peptidergic neurons. *Neuroscience*, 85(4), 1209-1222.

## Y

Yao, S., Zhao, W., Geng, Y., Chen, Y., Zhao, Z., Ma, X., ... Kendrick, K. M. (2018). Oxytocin Facilitates Approach Behavior to Positive Social Stimuli via Decreasing Anterior Insula Activity. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(10), 918 - 925. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy068>

Yao, Z., Wang, L., Lu, Q., Liu, H., & Teng, G. (2009). Regional homogeneity in depression and its relationship with separate depressive symptom clusters: A resting-state fMRI study. *Journal of Affective Disorders*, 115(3), 430-438. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.013>

Yirmiya, R. (1996). Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Research*, 711(1-2), 163-174.

Yoshida, M., Takayanagi, Y., Inoue, K., Kimura, T., Young, L. J., Onaka, T., & Nishimori, K. (2009). Evidence that oxytocin exerts anxiolytic effects via oxytocin receptor expressed in serotonergic neurons in mice. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(7), 2259 - 2271. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5593-08.2009>

Young, L. J., & Wang, Z. (2004). The neurobiology of pair bonding. *Nature Neuroscience*, 7(10), 1048 - 1054. <https://doi.org/10.1038/nn1327>

Yu, T., Guo, M., Garza, J., Rendon, S., Sun, X.-L., Zhang, W., & Lu, X.-Y. (2011). Cognitive and neural correlates of depression-like behaviour in socially defeated mice: an animal model of depression with cognitive dysfunction. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 14(3), 303 - 317. <https://doi.org/10.1017/S1461145710000945>

Yuen, K. W., Garner, J. P., Carson, D. S., Keller, J., Lembke, A., Hyde, S. A., ... Parker, K. J. (2014). Plasma oxytocin concentrations are lower in depressed vs. healthy control women and are independent of cortisol. *Journal of Psychiatric Research*, 51, 30 - 36. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.12.012>

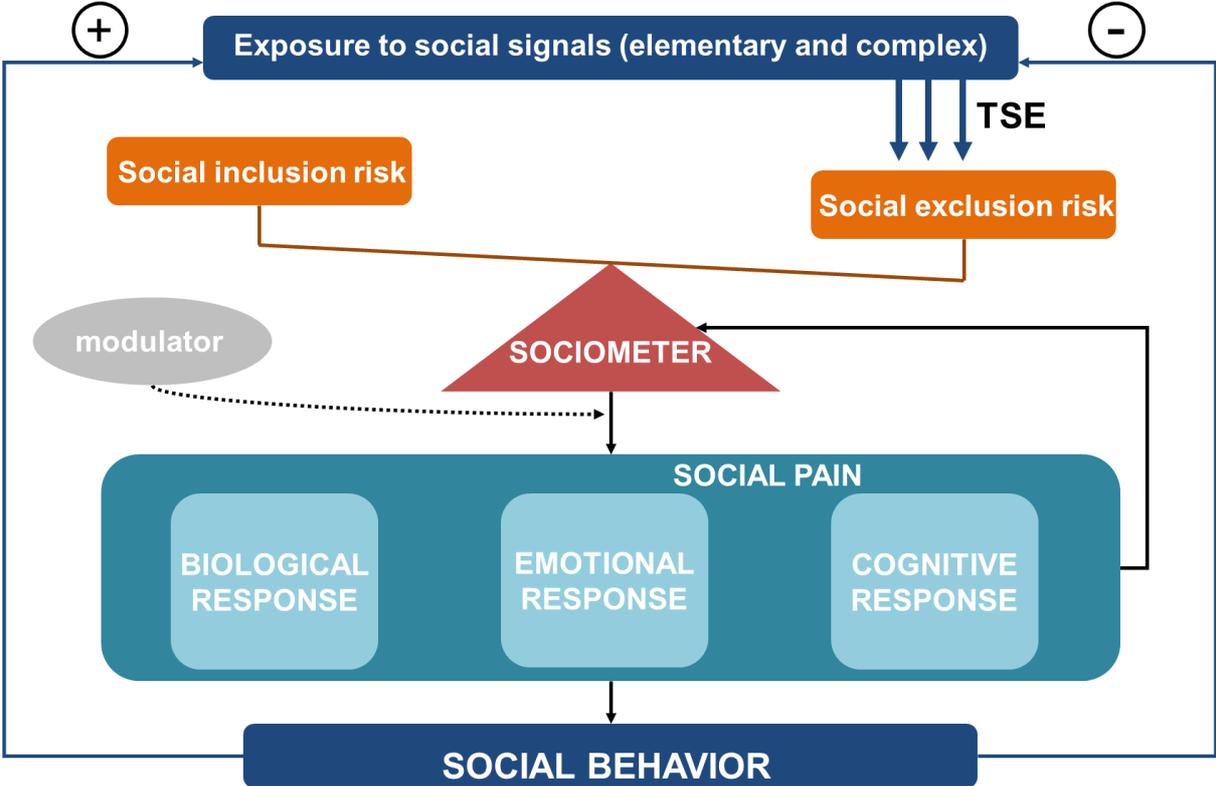
## **Z**

Zadro, L., Williams, K. D., & Richardson, R. (2004). How low can you go? Ostracism by a computer is sufficient to lower self-reported levels of belonging, control, self-esteem, and meaningful existence. *Journal of Experimental Social Psychology*, 40(4), 560-567. <https://doi.org/10.1016/j.jesp.2003.11.006>



# ANNEXES

## Annexe 1 : Modèle SENSO



## **Annexe 2 : CYBERBALL – 0 (utilisé seul)**

```
\ Programme cyberball-0: habitude au dispositif  
\ un seul rat toutes portes ouvertes  
\ éclairage des mangeoires ON  
\ durée de séance initialisée à 1200 secondes  
\ comptage entrées mangeoire
```

```
DIM Q = 10  
DIM T = 10 \ compteur temps  
DIM V = 50  
DIM P = 12002
```

```
\ variables expérimentales: Q(N)  
^durseance = 1 \ Q(1) durée séance  
^durmang = 2 \ Q(2) durée allumage mangeoire
```

```
\ variables data: V(N)  
^visitFD = 24  
^visitFG = 25  
^Mangeoire1 = 11 \ entrées mangeoire box réceptrice (prise pellet)  
^navcelluleAR = 12 \ coupure faisceau de cage arrière  
^navcelluleAV = 13 \ coupure faisceau de cage avant  
^VisitLD = 15  
^VisitLG = 16
```

```
\ outputs  
^stimdroitA = 3  
^stimdroitB = 4  
^stimdroitC = 5  
^stimgaucheA = 6  
^stimgaucheB = 7  
^stimgaucheC = 8  
^feederlight = 10  
^feeder = 9
```

```
\ inputs smartcontrol interface  
^cellulefeeder = 3  
^cellulecageD = 4  
^cellulecageG = 5
```

```
\ inputs TTL interface  
^celluleLD = 9 \ 9ième input de la box  
^celluleLG = 10 \ 10ième input de la box  
^celluleFD = 11 \ 11ième input de la box  
^celluleFG = 12 \ 12ième input de la box
```

S.S.1, \ fixe la durée de la séance

```
S1,  
0.1": SET Q(^durseance) = 1200 ----> S2
```

S2,  
#START: ---> S2

\\=====

S.S.2, \ phase opérante et comptage entrées mangeoire

S1,  
#START: SET Q(^durseance) = 900 ---> S2  
S2,  
0.01": ON ^feederlight ---> S3 \ allumage lumière mangeoire  
S3,  
#R3: ADD V(^mangeoire1), J; SET P(J) = R+0.3, P(J+1) = -987.987 ---> SX \ incrémentation quand entrée  
mangeoire

\\=====

S.S.3, \ affichage des variables

S1,  
#START: ---> S2  
S2,  
0.1": SHOW 1, Rep-mang, v(^mangeoire1), 2, Visit-FD, V(^visitFD), 3, Visit-FG, V(^visitFG), 4, Prise-Pellet,  
V(^mangeoire1), 5, Nav-CelluleAR, V(^navcelluleAR), 6, Nav-CelluleAV, V(^navcelluleAV), 7, Nav-LD, V(^visitLD), 8,  
Nav-LG, V(^visitLG), 9, Chrono, S ---> SX

\\=====

S.S.4, \ chronomètre de séance

S1,  
#START: ---> S2  
S2,  
1": ADD S; IF S > Q(^durseance) [@vrai,@faux]  
    @vrai: ---> stopabortflush  
    @faux: ---> S2

\\=====

S.S.5, \ incrémentation variables (coupures faisceaux laser)

S1,  
#START: ---> S2  
S2,  
#R4: ADD V(^navcelluleAR), J; SET P(J) = U + 0.6, P(J+1) = -987.987 ---> SX  
#R5: ADD V(^navcelluleAV), J; SET P(J) = U + 0.61, P(J+1) = -987.987 ---> SX  
#R9: ADD V(^visitLD), J; SET P(J) = U + 0.7, P(J+1) = -987.987 ---> SX  
#R10: ADD V(^visitLG), J; SET P(J) = U + 0.71, P(J+1) = -987.987 ---> SX  
#R11: ADD V(^visitFD), J; SET P(J) = U + 0.8, P(J+1) = -987.987 ---> SX  
#R12: ADD V(^visitFG), J; SET P(J) = U + 0.81, P(J+1) = -987.987 ---> SX

\\=====

S.S.6, \ compteur temps pour l'incrémentation des variables

S1,  
#START : ---> S2  
S2,  
0.1": ADD U ---> SX

### **Annexe 3 : CYBERBALL – 1 (utilisé avec MASTER-1rat-1box)**

- \ Programme Cyberball-1
- \ 1 seul rat toutes portes ouvertes
- \ Même cage opérante pendant toute la séance (avec MASTER-1rat-1box)
- \ Sortie des leviers de la cage opérante uniquement, en même temps que l'allumage de la houselight
- \ Pellet délivré dans cage receptrice homolaterale apres appui sur levier correspondant dans la box opérante
- \ Suivi de l'extinction HL et rétracton des 2 leviers dans la cage opérante
- \ Suivi du son correspondant à la cage opérante dans les 3 cages + allumage du mangeoire dans la box cible
- \ Extinction de la feederlight dans cage cible dès entrée mangeoire (consommation pellet)
- \ Période interessai initialisée à 10 secondes dans le programme MASTER
- \ Duree essai : illimité jusqu'à appui sur levier
- \ Duree son initialisée à 5 secondes
- \ Comptage des coupures faisceaux dans les cages et des sorties fenetres D et G

\ Q() = Variables Expérimentales (Control Processus) avec valeurs définies par défaut :

Var_Alias Duree Essais (sec)	= Q(1)	\ Defaut = 60 sec
Var_Alias Duree Son (sec)	= Q(4)	\ Defaut = 3 sec
Var_Alias Duree Seance (sec)	= Q(6)	\ Defaut = 750 sec
Var_Alias Nombre Essais	= Q(7)	\ Defaut = 120
Var_Alias Duree Leviers (sec)	= Q(8)	\ Defaut = 30 sec

LIST H = 1,2 \ liste pour tri 1/2 (D ou G)

\ Affectation - Dimensionnement des variables

- DIM A = 20 \ numéro box cible pour envoi à droite
- DIM B = 20 \ numéro box cible pour envoi à gauche
- DIM C = 20 \ box cible
- \ D : non utilisé
- DIM E = 10 \ box source
- DIM F = 10 \ stockage valeur box émettrice
- \ G : non utilisé
- \ H : non utilisé
- \ I : index pour test RANDD
- \ J : non utilisé
- \ K : signal K envoyé aux box cibles
- \ L : non utilisé
- DIM M = 20 \ numéro box émettrice venant de la gauche
- DIM N = 20 \ numéro box émettrice venant de la droite
- \ O : non utilisé
- DIM P = 5000 \ stockage timing évènements
- DIM Q = 50
- \ R : non utilisé
- \ S : compteur secondes
- DIM T = 10 \ compteur temps
- \ U : non utilisé
- DIM V = 100 \ variables data
- DIM W = 10 \ codes pour signal K pulse fin essai
- DIM X = 10 \ codes pour signal box cible envoi à droite
- DIM Y = 10 \ codes pour signal box cible envoi à gauche
- DIM Z = 10 \ codes pour signal K pulse fin phase

\ variables expérimentales : Q(N) Contrôle processus

- ^duressai = 1 \ Q(1) durée essai (initialisé 60 sec)
- ^Durstim = 3 \ Q(3) durée stimulus (stimulus A utilisé) (initialisé 5 sec)
- ^Durson = 4 \ Q(4) durée son (initialisé 5 sec)
- ^Durmang = 5 \ Q(5) durée allumage mangeoire (initialisé 20 sec)

^durseance = 6 \ Q(6) durée de la séance (initialisé 1200 sec)  
^Nessais = 7 \ Q(7) nombre d'essais par séance (initialisé 90)  
^durleviers = 8 \ Q(8) durée maximale de sortie de leviers opérants

\ outputs

^levierdroit = 1  
^leviergauche = 2  
^stimdroitA = 3  
^stimdroitB = 4  
^stimdroitC = 5  
^stimgaucheA = 6  
^stimgaucheB = 7  
^stimgaucheC = 8  
^feeder = 9  
^feederlight = 10  
^housetlight = 11  
^son1 = 12  
^son2 = 13  
^son3 = 14  
^son4 = 15

\ inputs smartcontrol interface

^levierdroit = 1  
^leviergauche = 2  
^cellulefeeder = 3  
^celluleCageD = 4  
^celluleCageG = 5

\ inputs TTL interface

^celluleLD = 9 \ 9ième input de la box  
^celluleLG = 10 \ 10ième input de la box  
^celluleFD = 11 \ 11ième input de la box  
^celluleFG = 12 \ 12ième input de la box

\ connections des inputs TTL sur l'interface

\ box 2 et 6:

\ input 9 = 1  
\ input 10 = 2  
\ input 11 = 3  
\ input 12 = 4

\ box 3 et 7:

\ input 9 = 5  
\ input 10 = 6  
\ input 11 = 7  
\ input 12 = 8

\ box 4 et 8:

\ input 9 = 9  
\ input 10 = 10  
\ input 11 = 11  
\ input 12 = 12

\ Z pulses - K pulses

^debutphaseop = 1  
^debutphaserec = 2  
^debutson = 3  
^finson = 4

^omission = 5  
^debutstim = 6  
^finstim = 7

\ K signal fin phase : = 97 pour box 2 à 4 et 98 pour box 6 à 8 (stocké dans variable z(box))  
\ K signal fin essai : = 90 pour box 2 à 4 et 91 pour box 6 à 8 (stocké dans variable w(box))

\variables data V(N)

^essai = 1 \ nombre d'essais  
^OmiRep = 2 \ omission appui leviers  
^OmiPellet = 3 \ omission prise pellet  
^reproit = 4 \ appui levier droit  
^repgauche = 5 \ appui levier gauche  
^reptotal = 6 \ total appuis leviers  
^Renfdroit = 7  
^Renfgauche = 8  
^Renftotal = 9 \ total pellets récupérées  
^Latrep = 10  
^Mangeoire1 = 11 \ entrées mangeoire box réceptrice (prise pellet)  
^navcelluleAR = 12 \ coupure faisceau de cage arrière  
^navcelluleAV = 13 \ coupure faisceau de cage avant  
^Latmangeoire = 14  
^VisitLD = 15  
^VisitLG = 16  
^VisitLtotal = 17  
^Navext = 21  
^Navessai = 22  
^VisitFD = 24  
^VisitFG = 25  
^VisitFtotal = 26  
^Noper = 30  
^Nrecep = 31

\ X = VALEUR SIGNAL K pulse envoyé correspondant à appui droit (pour chaque box)  
\ Y = VALEUR SIGNAL K pulse envoyé correspondant à appui gauche (pour chaque box)  
\ K = VALEUR DU SIGNAL K pulse envoyé si appui (selon X ou Y pour chaque box)

\ K(K) = K pulse envoyé à la cage cible, avec K = X(BOX) si appui droit OU Y(BOX) si appui gauche

\ variables identification

\ A(BOX) = numero de la box cible correspondant à appui à droite  
\ B(BOX) = numero de la box cible correspondant à appui à gauche  
\ C(BOX) = cage cible quand appui  
\ M(BOX) = numero de la box émettrice qui envoie un pellet venant de la gauche  
\ N(BOX) = numero de la box émettrice qui envoie un pellet venant de la droite  
\ E(BOX) = Box Source : numero de la box émettrice quand le pellet est délivré  
\ Z(0) = F(BOX) : stockage de la valeur de la box émettrice (pour le traitement de la fonction GETVAL)  
\ R = numéro du rat qui émet la réponse (par lecture de la variable W (= subject number) via la fonction GETVAL de la cage émettrice F(BOX)

\ variables process P(N)

^REP = 1 \ P(1) = 1 si réponse levier droit et P(1) = 2 si réponse levier gauche

\=====

S.S.1,

S1,

0.1": SET X(2) = 12, X(3) = 10, X(4) = 11, Y(2) = 19, Y(3) = 20, Y(4) = 18,  
M(2) = 3, M(3) = 4, M(4) = 2, N(2) = 4, N(3) = 2, N(4) = 3,  
A(2) = 4, B(2) = 3, A(3) = 2, B(3) = 4, A(4) = 3, B(4) = 2,  
X(6) = 16, X(7) = 14, X(8) = 15, Y(6) = 23, Y(7) = 24, Y(8) = 22,  
M(6) = 7, M(7) = 8, M(8) = 6, N(6) = 8, N(7) = 6, N(8) = 7,  
A(6) = 8, B(6) = 7, A(7) = 6, B(7) = 8, A(8) = 7, B(8) = 6,  
Z(2) = 97, Z(3) = 97, Z(4) = 97, \ signal fin de phase pour box 2,3,4  
Z(6) = 98, Z(7) = 98, Z(8) = 98, \ signal fi de phase pour box 6,7,8  
w(2) = 90, w(3) = 90, w(4) = 90, \signal fin essai pour box 2,3,4  
w(6) = 91, w(7) = 91, w(8) = 91, \ signal fin essai pour box 6,7,8  
q(^durstim) = 3, q(^durson) = 3, q(^durseance) = 750, q(^Nessais) = 120, q(^durleviers) = 30 ---> S2

S2,

#START: ---> S3

S3, \ ATTENTE DEMARRAGE CYCLE TEST (Box opérante ou Box réceptrice)

#K(BOX): ADD V(^essai), V(^Noper); Z^debutphaseop ---> S3 \ attente reception signal K de la box master pour cage opérante

#K(78+BOX): ADD V(^essai), V(^Nrecep); Z^debutphaserec ---> S3 \ attente réception signal K de la box MASTER pour cage réceptrice

\=====

S.S.2, \ cycle phase opérante, si K(BOX) reçu

S1,

#START: ---> S2

S2,

#Z^debutphaseop: ADD J; SET P(J) = R + 0.1, P(J+1) = -987.987; ON ^hourelight ---> S3 \ attente signal z pulse pour phase opérante

S3,

0.01": ADD J; SET P(J) = R + 0.2, P(J+1) = -987.987; ON ^levierdroit, ^leviergauche ---> S4 \ ON leviers, lumière cage, fixe durée essai (illimitée)

S4,

#R1: ADD V(^repdroit),V(^reptotal), J; \ attente réponse droite et comptage réponses droites totales  
OFF ^levierdroit, ^leviergauche, ^hourelight; \ rétraction leviers et hourelight après réponse levier  
Z^debutson; ON ^stimdroitA; \ envoi signal début son, allumage stimulus  
SET K = X(BOX), C(BOX) = A(BOX), P(J) = R + 0.21, P(J+1) = -987.987; K(K); K(Z(BOX)) ---> S5 \ détermine cible, envoi K pulse cible, signal fin essai

#R2: ADD V(^repgauche), V(^reptotal), J; \ attente réponse gauche et comptage réponses gauches totales  
OFF ^levierdroit, ^leviergauche, ^hourelight; \ rétraction leviers et hourelight après réponse levier  
Z^debutson; Z^debutstim; ON ^stimgaucheA; \ envoi signal début son, allumage stimulus  
SET K = Y(BOX), C(BOX) = B(BOX), P(J) = R + 0.22, P(J+1) = -987.987; K(K); K(Z(BOX)) ---> S5 \ détermine cible, envoi K pulse cible, signal fin essai

S5,

0.01 ": SET T(1) = q(^durstim) \* 1" ---> S6 \ fixe durée stimulus light

S6,

T(1)#T: OFF ^stimdroitA, ^stimgaucheA ---> S2 \ fin allumage stimulus light, retour S2

\=====

S.S.3, \ cycle phase réceptrice

S1,

#START : ---> S2

S2,

#Z^debutphaserec: ---> S3

S3,

#K(BOX+6+10): ADD V(^renfdroit), V(^renftotal); SET F(BOX) = N(BOX), Z(0) = F(BOX); ON ^feederlight --->  
S4 \ réception de box droite, comptage renforcements, allumage lumière réceptacle,

#K(BOX+3+5): ADD V(^renfgauche), V(^renftotal); SET F(BOX) = M(BOX), Z(0) = F(BOX); ON ^feederlight --->  
S4 \ réception de box gauche, comptage renforcements, allumage lumière réceptacle,

#K(Z(BOX)): ---> S2

S4,

0.1": ON ^feeder ---> S5 \ renforcement

S5,

0.1": OFF ^feeder ---> S6 \ fin renforcement

S6,

#R3: ADD V(^mangeoire1), J; SET P(J) = R + 0.3, P(J+1) = -987.987; OFF ^feederlight; K(W(BOX)) ---> S2  
\ attente et comptage entrées mangeoires, extinction lumière mangeoire, envoi signal fin essai, nouvel essai

\=====

S.S.4, \ envoi du son approprié dans la box opérante

S1,

#Z^debutson: ---> S2 \ attente signal début son

S2,

0.01": if BOX = 2 [@T,@F] \ teste si box 2

@T: ON ^son1, ^son2, ^son3 ---> S7

@F: ---> S3

S3,

0.01": if BOX = 3 [@T,@F] \ teste si box 3

@T: ON ^son1 ---> S7

@F: ---> S4

S4,

0.01": if BOX = 4 [@T,@F] \ teste si box 4

@T: ON ^son3 ---> S7

@F: ---> S5

S5,

0.01": if BOX = 6 [@T,@F] \ teste si box 6

@T: ON ^son1, ^son2 ---> S7

@F: ---> S6

S6,

0.01": if BOX = 7 [@T,@F] \ teste si box 7

@T: ON ^son1, ^son3 ---> S7

@F: ON ^son2, ^son3 ---> S7 \ box 8

S7,

0.01": SET T(2) = q(^durson) \* 1" ---> S8 \ fixe durée son

S8,

T(2)#T: OFF ^son1, ^son2, ^son3, ^son4 ---> S1 \ éteint le son

\=====

S.S.5,

S1,

#START : ---> S2

S2,

0.1 " : SHOW 1, N-Essais, V(^essai), 2, RepD, V(^repdroit), 3, RepG, V(^repgauche), 4, TotRep, V(^reptotal), 5, RenfTot, V(^renftotal), 6, Prise-Pellet, V(^mangeoire1), 7, OMI-REP, V(^omirep), 8, BOX-EMET, z(0), 9, BOX-CIBLE, C(BOX), 10, OPER, V(^Noper), 11, RECEP, V(^Nrecep), 12, Nav-CelluleAR, V(^navcelluleAR), 13, Nav-CelluleAV, V(^navcelluleAV), 14, VISIT-FD, V(^visitFD), 15, VISIT-FG, V(^visitFG), 16, Nav-LD, V(^visitLD), 17, Nav-LG, V(^visitLG), 18, Chrono, S ---> SX

\=====

```

S.S.6,
S1,
  #START: ---> S2
S2,
  #R4: ADD V(^navcelluleAR), J; SET P(J) = R + 0.6, P(J+1) = -987.987 ---> SX
  #R5: ADD V(^navcelluleAV), J; SET P(J) = R + 0.61, P(J+1) = -987.987 ---> SX
  #R9: ADD V(^visitLD), J; SET P(J) = R + 0.7, P(J+1) = -987.987 ---> SX
  #R10: ADD V(^visitLG), J; SET P(J) = R + 0.71, P(J+1) = -987.987 ---> SX
  #R11: ADD V(^visitFD), J; SET P(J) = R + 0.8, P(J+1) = -987.987 ---> SX
  #R12: ADD V(^visitFG), J; SET P(J) = R + 0.81, P(J+1) = -987.987 ---> SX

```

```

\=====
S.S.7, \ compteur temps écoulé et test fin de séance (sur base temps et Nbre essais)
S1,
#START : ---> S2
S2,
1": ADD S; if S > Q(^durseance) [@vrai,@faux]
  @vrai: ---> stopabortflush
  @faux: if V(^essai) > Q(^Nessais) [@vrai,@faux]
    @vrai: ---> stopabortflush
    @faux: ---> S2

```

```

\=====
S.S.8,
S1,
#START : ---> S2
S2,
0.01": ADD R ---> SX

```

## **Annexe 4 : CYBERBALL – 2 (utilisé avec MASTER-1rat-aleatoire)**

- \ Programme Cyberball-2
- \ 1 seul rat toutes portes ouvertes
- \ Tirage aléatoire de la cage opérante (avec MASTER-1rat-aleatoire)
- \ Sortie des leviers de la cage opérante uniquement, en même temps que l'allumage de la houselight
- \ Pellet délivré dans cage receptrice homolatérale après appui sur levier correspondant dans la box opérante
- \ Suivi de l'extinction HL et rétraction des 2 leviers dans la cage opérante
- \ Suivi du son correspondant à la cage opérante dans les 3 cages + allumage du mangeoire dans la box cible
- \ Extinction de la feederlight dans cage cible dès entrée mangeoire (consommation pellet)
- \ Période intéressée initialisée à 10 secondes dans le programme MASTER
- \ Durée essai déterminée dans les variables
- \ Comptage des coupures faisceaux dans les cages et des sorties fenêtres D et G

\ Q() = Variables Expérimentales (Control Processus) avec valeurs définies par défaut :

Var_Alias Durée Essais (sec)	= Q(1)	\ Defaut = 60 sec
Var_Alias Durée Son (sec)	= Q(4)	\ Defaut = 3 sec
Var_Alias Durée Seance (sec)	= Q(6)	\ Defaut = 750 sec
Var_Alias Nombre Essais	= Q(7)	\ Defaut = 120
Var_Alias Durée Leviers (sec)	= Q(8)	\ Defaut = 30 sec

LIST H = 1,2 \ liste pour tri 1/2 (D ou G)

\ Affectation - Dimensionnement des variables

- DIM A = 20 \ numéro box cible pour envoi à droite
- DIM B = 20 \ numéro box cible pour envoi à gauche
- DIM C = 20 \ box cible
- \ D : non utilisé
- DIM E = 10 \ box source
- DIM F = 10 \ stockage valeur box émettrice
- \ G : non utilisé
- \ H : non utilisé
- \ I : index pour test RANDD
- \ J : non utilisé
- \ K : signal K envoyé aux box cibles
- \ L : non utilisé
- DIM M = 20 \ numéro box émettrice venant de la gauche
- DIM N = 20 \ numéro box émettrice venant de la droite
- \ O : non utilisé
- DIM P = 5000 \ stockage timing événements
- DIM Q = 50
- \ R : non utilisé
- \ S : compteur secondes
- DIM T = 10 \ compteur temps
- \ U : non utilisé
- DIM V = 100 \ variables data
- DIM W = 10 \ codes pour signal K pulse fin essai
- DIM X = 10 \ codes pour signal box cible envoi à droite
- DIM Y = 10 \ codes pour signal box cible envoi à gauche
- DIM Z = 10 \ codes pour signal K pulse fin phase

\ variables expérimentales : Q(N) Contrôle processus

- ^duressai = 1 \ Q(1) durée essai (initialisé 60 sec)
- ^Durstim = 3 \ Q(3) durée stimulus (stimulus A utilisé) (initialisé 5 sec)
- ^Durson = 4 \ Q(4) durée son (initialisé 5 sec)
- ^Durmang = 5 \ Q(5) durée allumage mangeoire (initialisé 20 sec)

^durseance = 6 \ Q(6) durée de la séance (initialisé 1200 sec)  
^Nessais = 7 \ Q(7) nombre d'essais par séance (initialisé 90)  
^durleviers = 8 \ Q(8) durée maximale de sortie de leviers opérants

\ outputs

^levierdroit = 1  
^leviergauche = 2  
^stimdroitA = 3  
^stimdroitB = 4  
^stimdroitC = 5  
^stimgaucheA = 6  
^stimgaucheB = 7  
^stimgaucheC = 8  
^feeder = 9  
^feederlight = 10  
^housetlight = 11  
^son1 = 12  
^son2 = 13  
^son3 = 14  
^son4 = 15

\ inputs smartcontrol interface

^levierdroit = 1  
^leviergauche = 2  
^cellulefeeder = 3  
^celluleCageD = 4  
^celluleCageG = 5

\ inputs TTL interface

^celluleLD = 9 \ 9ième input de la box  
^celluleLG = 10 \ 10ième input de la box  
^celluleFD = 11 \ 11ième input de la box  
^celluleFG = 12 \ 12ième input de la box

\ connections des inputs TTL sur l'interface

\ box 2 et 6  
\ input 9 = 1  
\ input 10 = 2  
\ input 11 = 3  
\ input 12 = 4

\ box 3 et 7  
\ input 9 = 5  
\ input 10 = 6  
\ input 11 = 7  
\ input 12 = 8

\ box 4 et 8  
\ input 9 = 9  
\ input 10 = 10  
\ input 11 = 11  
\ input 12 = 12

\ Z pulses \ K pulses

^debutphaseop = 1  
^debutphaserec = 2  
^debutson = 3  
^finson = 4

^omission = 5  
^debutstim = 6  
^finstim = 7

\ K signal fin phase : = 97 pour box 2 à 4 et 98 pour box 6 à 8 (stocké dans variable z(box))  
\ K signal fin essai : = 90 pour box 2 à 4 et 91 pour box 6 à 8 (stocké dans variable w(box))

\variables data V(N)

^essai = 1 \ nombre d'essais  
^OmiRep = 2 \ omission appui leviers  
^OmiPellet = 3 \ omission prise pellet  
^repdroit = 4 \ appui levier droit  
^repgauche = 5 \ appui levier gauche  
^reptotal = 6 \ total appuis leviers  
^Renfdroit = 7  
^Renfgauche = 8  
^Renftotal = 9 \ total pellets récupérées  
^Latrep = 10  
^Mangeoire1 = 11 \ entrées mangeoire box réceptrice (prise pellet)  
^navcelluleAR = 12 \ coupure faisceau de cage arrière  
^navcelluleAV = 13 \ coupure faisceau de cage avant  
^Latmangeoire = 14  
^VisitLD = 15  
^VisitLG = 16  
^VisitLtotal = 17  
^Navext = 21  
^Navessai = 22  
^VisitFD = 24  
^VisitFG = 25  
^VisitFtotal = 26  
^Noper = 30  
^Nrecep = 31

\ X = VALEUR SIGNAL K pulse envoyé correspondant à appui droit (pour chaque box)  
\ Y = VALEUR SIGNAL K pulse envoyé correspondant à appui gauche (pour chaque box)  
\ K = VALEUR DU SIGNAL K pulse envoyé si appui (selon X ou Y pour chaque box)

\ K(K) = K pulse envoyé à la cage cible, avec K = X(BOX) si appui droit OU Y(BOX) si appui gauche

\ variables identification

\ A(BOX) = numero de la box cible correspondant à appui à droite  
\ B(BOX) = numero de la box cible correspondant à appui à gauche  
\ C(BOX) = cage cible quand appui  
\ M(BOX) = numero de la box émettrice qui envoie un pellet venant de la gauche  
\ N(BOX) = numero de la box émettrice qui envoie un pellet venant de la droite  
\ E(BOX) = Box Source : numero de la box émettrice quand le pellet est délivré  
\ Z(0) = F(BOX) : stockage de la valeur de la box émettrice (pour le traitement de la fonction GETVAL)  
\ R = numéro du rat qui émet la réponse (par lecture de la variable W (= subject number) via la fonction GETVAL de la cage émettrice F(BOX)

\ variables process P(N)

^REP = 1 \ P(1) = 1 si réponse levier droit et P(1) = 2 si réponse levier gauche

\=====

S.S.1,

S1,

0.1": SET X(2) = 12, X(3) = 10, X(4) = 11, Y(2) = 19, Y(3) = 20, Y(4) = 18,  
M(2) = 3, M(3) = 4, M(4) = 2, N(2) = 4, N(3) = 2, N(4) = 3,  
A(2) = 4, B(2) = 3, A(3) = 2, B(3) = 4, A(4) = 3, B(4) = 2,  
X(6) = 16, X(7) = 14, X(8) = 15, Y(6) = 23, Y(7) = 24, Y(8) = 22,  
M(6) = 7, M(7) = 8, M(8) = 6, N(6) = 8, N(7) = 6, N(8) = 7,  
A(6) = 8, B(6) = 7, A(7) = 6, B(7) = 8, A(8) = 7, B(8) = 6,  
Z(2) = 97, Z(3) = 97, Z(4) = 97, \ signal fin de phase pour box 2,3,4  
Z(6) = 98, Z(7) = 98, Z(8) = 98, \ signal fi de phase pour box 6,7,8  
w(2) = 90, w(3) = 90, w(4) = 90, \signal fin essai pour box 2,3,4  
w(6) = 91, w(7) = 91, w(8) = 91, \ signal fin essai pour box 6,7,8  
q(^durstim) = 3, q(^durson) = 3, q(^durseance) = 750, q(^Nessais) = 120, q(^durleviers) = 30 ---> S2

S2,

#START: ---> S3

S3, \ ATTENTE DEMARRAGE CYCLE TEST (Box opérante ou Box réceptrice)

#K(BOX): ADD V(^essai), V(^Noper); Z^debutphaseop ---> S3 \ attente reception signal K de la box master pour cage opérante

#K(78+BOX): ADD V(^essai), V(^Nrecep); Z^debutphaserec ---> S3 \ attente réception signal K de la box MASTER pour cage réceptrice

\=====

S.S.2, \ cycle phase opérante, si K(BOX) reçu

S1,

#START: ---> S2

S2,

#Z^debutphaseop: ADD J; SET P(J) = R + 0.1, P(J+1) = -987.987; ON ^houelight ---> S3 \ attente signal z pulse pour phase opérante

S3,

0.01": ADD J; SET P(J) = R + 0.2, P(J+1) = -987.987; ON ^levierdroit, ^leviergauche ---> S4 \ ON leviers, lumière cage, fixe durée essai (illimitée)

S4,

#R1: ADD V(^repdroit),V(^reptotal), J; \ attente réponse droite et comptage réponses droites totales  
OFF ^levierdroit, ^leviergauche, ^houelight; \ rétraction leviers et houelight après réponse levier  
Z^debutson; ON ^stimdroitA; \ envoi signal début son, allumage stimulus  
SET K = X(BOX), C(BOX) = A(BOX), P(J) = R + 0.21, P(J+1) = -987.987; K(K); K(Z(BOX)) ---> S5 \ détermine cible, envoi K pulse cible, signal fin essai

#R2: ADD V(^repgauche), V(^reptotal), J; \ attente réponse gauche et comptage réponses gauches totales  
OFF ^levierdroit, ^leviergauche, ^houelight; \ rétraction leviers et houelight après réponse levier  
Z^debutson; Z^debutstim; ON ^stimgaucheA; \ envoi signal début son, allumage stimulus  
SET K = Y(BOX), C(BOX) = B(BOX), P(J) = R + 0.22, P(J+1) = -987.987; K(K); K(Z(BOX)) ---> S5 \ détermine cible, envoi K pulse cible, signal fin essai

T(4)#T: ADD V(^omiRep); OFF ^houelight, ^levierdroit, ^leviergauche; K(Z(BOX)); K(W(BOX)) ---> S2  
\ si pas d'appui sur leviers, fin du délai d'attente réponse, comptage omission, retour S2

S5,

0.01 ": SET T(1) = q(^durstim) \* 1" ---> S6 \ fixe durée stimulus light

S6,

T(1)#T: OFF ^stimdroitA, ^stimgaucheA ---> S2 \ fin allumage stimulus light, retour S2

\=====

S.S.3, \ cycle phase réceptrice

S1,

#START : ---> S2

```

S2,
  #Z^debutphaserec: ---> S3
S3,
  #K(BOX+6+10): ADD V(^renfdroit), V(^renftotal); SET F(BOX) = N(BOX), Z(0) = F(BOX); ON ^feederlight --->
S4 \ réception de box droite, comptage renforcements, allumage lumière réceptacle,

  #K(BOX+3+5): ADD V(^renfgauche), V(^renftotal); SET F(BOX) = M(BOX), Z(0) = F(BOX); ON ^feederlight --->
S4 \ réception de box gauche, comptage renforcements, allumage lumière réceptacle,
  #K(Z(BOX)): ---> S2
S4,
  0.1": ON ^feeder ---> S5 \ renforcement
S5,
  0.1": OFF ^feeder ---> S6 \ fin renforcement
S6,
  #R3: ADD V(^mangeoire1), J; SET P(J) = R + 0.3, P(J+1) = -987.987; OFF ^feederlight; K(W(BOX)) ---> S2
\ attente et comptage entrées mangeoires, extinction lumière mangeoire, envoi signal fin essai, nouvel essai

```

\=====

S.S.4, \ envoi du son approprié dans la box opérante

```

S1,
  #Z^debutson: ---> S2 \ attente signal début son
S2,
  0.01": if BOX = 2 [@T,@F] \ teste si box 2
    @T: ON ^son1, ^son2, ^son3 ---> S7
    @F: ---> S3
S3,
  0.01": if BOX = 3 [@T,@F] \ teste si box 3
    @T: ON ^son1 ---> S7
    @F: ---> S4
S4,
  0.01": if BOX = 4 [@T,@F] \ teste si box 4
    @T: ON ^son3 ---> S7
    @F: ---> S5
S5,
  0.01": if BOX = 6 [@T,@F] \ teste si box 6
    @T: ON ^son1, ^son2 ---> S7
    @F: ---> S6
S6,
  0.01": if BOX = 7 [@T,@F] \ teste si box 7
    @T: ON ^son1, ^son3 ---> S7
    @F: ON ^son2, ^son3 ---> S7 \ box 8
S7,
  0.01": SET T(2) = q(^durson) * 1" ---> S8 \ fixe durée son
S8,
  T(2)#T: OFF ^son1, ^son2, ^son3, ^son4 ---> S1 \ éteint le son

```

\=====

S.S.5,

```

S1,
  #START : ---> S2
S2,
  0.1 " : SHOW 1, N-Essais, V(^essai), 2, RepD, V(^repdroit), 3, RepG, V(^repgauche), 4, TotRep, V(^reptotal), 5,
  RenfTot, V(^renftotal), 6, Prise-Pellet, V(^mangeoire1), 7, OMI-REP, V(^omirep), 8, BOX-EMET, z(0), 9, BOX-CIBLE,
  C(BOX), 10, OPER, V(^Noper), 11, RECEP, V(^Nrecep), 12, Nav-CelluleAR, V(^navcelluleAR), 13, Nav-CelluleAV,

```

V(^navcelluleAV), 14, VISIT-FD, V(^visitFD), 15, VISIT-FG, V(^visitFG), 16, Nav-LD, V(^visitLD), 17, Nav-LG, V(^visitLG), 18, Chrono, S ----> SX

```
\=====
S.S.6,
S1,
  #START: ----> S2
S2,
  #R4: ADD V(^navcelluleAR), J; SET P(J) = R + 0.6, P(J+1) = -987.987 ----> SX
  #R5: ADD V(^navcelluleAV), J; SET P(J) = R + 0.61, P(J+1) = -987.987 ----> SX
  #R9: ADD V(^visitLD), J; SET P(J) = R + 0.7, P(J+1) = -987.987 ----> SX
  #R10: ADD V(^visitLG), J; SET P(J) = R + 0.71, P(J+1) = -987.987 ----> SX
  #R11: ADD V(^visitFD), J; SET P(J) = R + 0.8, P(J+1) = -987.987 ----> SX
  #R12: ADD V(^visitFG), J; SET P(J) = R + 0.81, P(J+1) = -987.987 ----> SX
```

```
\=====
S.S.7, \ compteur temps écoulé et test fin de séance (sur base temps et Nbre essais)
S1,
#START : ----> S2
S2,
1": ADD S; if S > Q(^durseance) [@vrai,@faux]
  @vrai: ----> stopabortflush
  @faux: if V(^essai) > Q(^Nessais) [@vrai,@faux]
    @vrai: ----> stopabortflush
    @faux: ----> S2
```

```
\=====
S.S.8,
S1,
#START : ----> S2
S2,
0.01": ADD R ----> SX
```

## **Annexe 5 : CYBERBALL – 3 (utilisé avec MASTER-1rat-aleatoire)**

\ Programme Cyberball-3  
\ 1 seul rat toutes portes ouvertes  
\ Tirage aléatoire de la cage opérante (MASTER-1rat-aleatoire)  
\ Sortie des leviers de la cage opérante uniquement, en même temps que l'allumage de la houselight  
\ Pellet délivré dans cage receptrice homolaterale apres appui sur levier correspondant dans la box opérante  
\ Suivi de l'extinction HL et rétracton des 2 leviers dans la cage opérante  
\ Suivi du son correspondant à la cage opérante dans les 3 cages + allumage du mangeoire dans la box cible  
\ Extinction de la feederlight dans cage cible dès entrée mangeoire (consommation pellet) ou après delai defini  
\ Période interessai définie dans le programme MASTER  
\ Duree essai determinee dans les variables  
\ Comptage des coupures faisceaux dans les cages et des sorties fenetres D et G

\ Q() = Variables Expérimentales (Control Processus) avec valeurs définies par défaut :

Var_Alias Duree Essais (sec)	= Q(1) \ Defaut = <b>30 sec, faire varier selon programme 3a, 3b, 3c</b>
Var_Alias Duree Son (sec)	= Q(4) \ Defaut = 3 sec
Var_Alias Duree Seance (sec)	= Q(6) \ Defaut = 750 sec
Var_Alias Nombre Essais	= Q(7) \ Defaut = 120
Var_Alias Duree Leviers (sec)	= Q(8) \ <b>Defaut = 15 sec, faire varier selon programme 3a, 3b, 3c</b>

LIST H = 1,2 \ liste pour tri 1/2 (D ou G)

\ Affectation - Dimensionnement des variables

DIM A = 20 \ numéro box cible pour envoi à droite  
DIM B = 20 \ numéro box cible pour envoi à gauche  
DIM C = 20 \ box cible  
\ D : non utilisé  
DIM E = 10 \ box source  
DIM F = 10 \ stockage valeur box émettrice  
\ G : non utilisé  
\ H : non utilisé  
\ I : index pour test RANDD  
\ J : non utilisé  
\ K : signal K envoyé aux box cibles  
\ L : non utilisé  
DIM M = 20 \ numéro box émettrice venant de la gauche  
DIM N = 20 \ numéro box émettrice venant de la droite  
\ O : non utilisé  
DIM P = 5000 \ stockage timing évènements  
DIM Q = 50  
\ R : non utilisé  
\ S : compteur secondes  
DIM T = 10 \ compteur temps  
\ U : non utilisé  
DIM V = 100 \ variables data  
DIM W = 10 \ codes pour signal K pulse fin essai  
DIM X = 10 \ codes pour signal box cible envoi à droite  
DIM Y = 10 \ codes pour signal box cible envoi à gauche  
DIM Z = 10 \ codes pour signal K pulse fin phase

\ variables expérimentales : Q(N) Contrôle processus

^duressai = 1 \ Q(1) durée essai (initialisé 60 sec)  
^Durstim = 3 \ Q(3) durée stimulus (stimulus A utilisé) (initialisé 5 sec)  
^Durson = 4 \ Q(4) durée son (initialisé 5 sec)  
^Durmang = 5 \ Q(5) durée allumage mangeoire (initialisé 20 sec)  
^durseance = 6 \ Q(6) durée de la séance (initialisé 1200 sec)

^Nessais = 7 \ Q(7) nombre d'essais par séance (initialisé 90)  
^durleviers = 8 \ Q(8) durée maximale de sortie de leviers opérants

\ outputs

^levierdroit = 1  
^leviergauche = 2  
^stimdroitA = 3  
^stimdroitB = 4  
^stimdroitC = 5  
^stimgaucheA = 6  
^stimgaucheB = 7  
^stimgaucheC = 8  
^feeder = 9  
^feederlight = 10  
^houselight = 11  
^son1 = 12  
^son2 = 13  
^son3 = 14  
^son4 = 15

\ inputs smartcontrol interface

^levierdroit = 1  
^leviergauche = 2  
^cellulefeeder = 3  
^celluleCageD = 4  
^celluleCageG = 5

\ inputs TTL interface

^celluleLD = 9 \ 9ième input de la box  
^celluleLG = 10 \ 10ième input de la box  
^celluleFD = 11 \ 11ième input de la box  
^celluleFG = 12 \ 12ième input de la box

\ connections des inputs TTL sur l'interface

\ box 2 et 6  
\ input 9 = 1  
\ input 10 = 2  
\ input 11 = 3  
\ input 12 = 4

\ box 3 et 7  
\ input 9 = 5  
\ input 10 = 6  
\ input 11 = 7  
\ input 12 = 8

\ box 4 et 8  
\ input 9 = 9  
\ input 10 = 10  
\ input 11 = 11  
\ input 12 = 12

\ Z pulses \ K pulses

^debutphaseop = 1  
^debutphaserec = 2  
^debutson = 3  
^finson = 4  
^omission = 5

^debutstim = 6  
^finstim = 7

\ K signal fin phase : = 97 pour box 2 à 4 et 98 pour box 6 à 8 (stocké dans variable z(box))  
\ K signal fin essai : = 90 pour box 2 à 4 et 91 pour box 6 à 8 (stocké dans variable w(box))

\variables data V(N)

^essai = 1 \ nombre d'essais  
^OmiRep = 2 \ omission appui leviers  
^OmiPellet = 3 \ omission prise pellet  
^repdroit = 4 \ appui levier droit  
^repgauche = 5 \ appui levier gauche  
^reptotal = 6 \ total appuis leviers  
^Renfdroit = 7  
^Renfgauche = 8  
^Renftotal = 9 \ total pellets récupérées  
^Latrep = 10  
^Mangeoire1 = 11 \ entrées mangeoire box réceptrice (prise pellet)  
^navcelluleAR = 12 \ coupure faisceau de cage arrière  
^navcelluleAV = 13 \ coupure faisceau de cage avant  
^Latmangeoire = 14  
^VisitLD = 15  
^VisitLG = 16  
^VisitLtotal = 17  
^Navext = 21  
^Navessai = 22  
^VisitFD = 24  
^VisitFG = 25  
^VisitFtotal = 26  
^Noper = 30  
^Nrecep = 31

\ X = VALEUR SIGNAL K pulse envoyé correspondant à appui droit (pour chaque box)  
\ Y = VALEUR SIGNAL K pulse envoyé correspondant à appui gauche (pour chaque box)  
\ K = VALEUR DU SIGNAL K pulse envoyé si appui (selon X ou Y pour chaque box)

\ K(K) = K pulse envoyé à la cage cible, avec K = X(BOX) si appui droit OU Y(BOX) si appui gauche

\ variables identification

\ A(BOX) = numero de la box cible correspondant à appui à droite  
\ B(BOX) = numero de la box cible correspondant à appui à gauche  
\ C(BOX) = cage cible quand appui  
\ M(BOX) = numero de la box émettrice qui envoie un pellet venant de la gauche  
\ N(BOX) = numero de la box émettrice qui envoie un pellet venant de la droite  
\ E(BOX) = Box Source : numero de la box émettrice quand le pellet est délivré  
\ Z(0) = F(BOX) : stockage de la valeur de la box émettrice (pour le traitement de la fonction GETVAL)  
\ R = numéro du rat qui émet la réponse (par lecture de la variable W (= subject number) via la fonction GETVAL de la cage émettrice F(BOX)

\ variables process P(N)

^REP = 1 \ P(1) = 1 si réponse levier droit et P(1) = 2 si réponse levier gauche

\=====  
S.S.1,

S1,  
 0.1": SET X(2) = 12, X(3) = 10, X(4) = 11, Y(2) = 19, Y(3) = 20, Y(4) = 18,  
 M(2) = 3, M(3) = 4, M(4) = 2, N(2) = 4, N(3) = 2, N(4) = 3,  
 A(2) = 4, B(2) = 3, A(3) = 2, B(3) = 4, A(4) = 3, B(4) = 2,  
 X(6) = 16, X(7) = 14, X(8) = 15, Y(6) = 23, Y(7) = 24, Y(8) = 22,  
 M(6) = 7, M(7) = 8, M(8) = 6, N(6) = 8, N(7) = 6, N(8) = 7,  
 A(6) = 8, B(6) = 7, A(7) = 6, B(7) = 8, A(8) = 7, B(8) = 6,  
 Z(2) = 97, Z(3) = 97, Z(4) = 97, \ signal fin de phase pour box 2,3,4  
 Z(6) = 98, Z(7) = 98, Z(8) = 98, \ signal fi de phase pour box 6,7,8  
 w(2) = 90, w(3) = 90, w(4) = 90, \signal fin essai pour box 2,3,4  
 w(6) = 91, w(7) = 91, w(8) = 91, \ signal fin essai pour box 6,7,8  
 q(^durstim) = 3, q(^durson) = 3, q(^durmang) = 15, q(^durseance) = 750, q(^Nessais) = 120, q(^durleviers) =

25 ---> S2

S2,  
 #START: ---> S3  
 S3, \ ATTENTE DEMARRAGE CYCLE TEST (Box opérante ou Box réceptrice)  
 #K(BOX): ADD V(^essai), V(^Noper); Z^debutphaseop ---> S3 \ attente reception signal K de la box master pour cage opérante  
 #K(78+BOX): ADD V(^essai), V(^Nrecep); Z^debutphaserec ---> S3 \ attente réception signal K de la box MASTER pour cage réceptrice

\=====

S.S.2, \ cycle phase opérante, si K(BOX) reçu  
 S1,  
 #START: ---> S2  
 S2,  
 #Z^debutphaseop: ADD J; SET P(J) = R + 0.1, P(J+1) = -987.987; ON ^houelight ---> S3 \ attente signal z pulse pour phase opérante  
 S3,  
 0.01": ADD J; SET P(J) = R + 0.2, P(J+1) = -987.987; ON ^levierdroit, ^leviergauche ---> S4 \ ON leviers, lumière cage, fixe durée essai (illimitée)  
 S4,  
 #R1: ADD V(^repdroit), V(^reptotal), J; \ attente réponse droite et comptage réponses droites totales  
 OFF ^levierdroit, ^leviergauche, ^houelight; \ rétraction leviers et houelight après réponse levier  
 Z^debutson; ON ^stimdroitA; \ envoi signal début son, allumage stimulus  
 SET K = X(BOX), C(BOX) = A(BOX), P(J) = R + 0.21, P(J+1) = -987.987; K(K); K(Z(BOX)) ---> S2 \ détermine cible, envoi K pulse cible, signal fin essai  
  
 #R2: ADD V(^repgauche), V(^reptotal), J; \ attente réponse gauche et comptage réponses gauches totales  
 OFF ^levierdroit, ^leviergauche, ^houelight; \ rétraction leviers et houelight après réponse levier  
 Z^debutson; Z^debutstim; ON ^stimgaucheA; \ envoi signal début son, allumage stimulus  
 SET K = Y(BOX), C(BOX) = B(BOX), P(J) = R + 0.22, P(J+1) = -987.987; K(K); K(Z(BOX)) ---> S2 \ détermine cible, envoi K pulse cible, signal fin essai  
  
 T(4)#T: ADD V(^omiRep); OFF ^houelight, ^levierdroit, ^leviergauche; K(Z(BOX)); K(W(BOX)) ---> S2  
 \ si pas d'appui sur leviers, fin du délai d'attente réponse, comptage omission, retour S2

\=====

S.S.3, \ cycle phase réceptrice  
 S1,  
 #START : ---> S2  
 S2,  
 #Z^debutphaserec: ---> S3  
 S3,  
 #K(BOX+6+10): ADD V(^renfdroit), V(^renftotal); SET F(BOX) = N(BOX), Z(0) = F(BOX); ON ^feederlight ; Z9 --  
 -> S4 \ réception de box droite, comptage renforcements, allumage lumière réceptacle,

```

#K(BOX+3+5): ADD V(^renfgauche), V(^renftotal); SET F(BOX) = M(BOX), Z(0) = F(BOX); ON ^feederlight ; Z9
---> S4 \ réception de box gauche, comptage renforcements, allumage lumière réceptacle,
#K(Z(BOX)): Z9 ---> S2
S4,
0.1": SET T(0) = q(^durmang) * 1"; ON ^feeder ---> S5 \ renforcement
S5,
0.1": OFF ^feeder ---> S6 \ fin renforcement
S6,
#R3: ADD V(^mangeoire1), J; SET P(J) = R + 0.3, P(J+1) = -987.987; OFF ^feederlight; K(W(BOX)) ---> S2
\ attente et comptage entrées mangeoires, extinction lumière mangeoire, envoi signal fin essai, nouvel essai
T(0)#T: ADD V(^omipellet) ; OFF ^feederlight ; K(W(BOX)) ---> S2

```

\=====

S.S.4, \ envoi du son approprié dans la box opérante

```

S1,
#Z^debutson: ---> S2 \ attente signal début son
S2,
0.01": if BOX = 2 [@T,@F] \ teste si box 2
@T: ON ^son1, ^son2, ^son3 ---> S7
@F: ---> S3
S3,
0.01": if BOX = 3 [@T,@F] \ teste si box 3
@T: ON ^son1 ---> S7
@F: ---> S4
S4,
0.01": if BOX = 4 [@T,@F] \ teste si box 4
@T: ON ^son3 ---> S7
@F: ---> S5
S5,
0.01": if BOX = 6 [@T,@F] \ teste si box 6
@T: ON ^son1, ^son2 ---> S7
@F: ---> S6
S6,
0.01": if BOX = 7 [@T,@F] \ teste si box 7
@T: ON ^son1, ^son3 ---> S7
@F: ON ^son2, ^son3 ---> S7 \ box 8
S7,
0.01": SET T(2) = q(^durson) * 1" ---> S8 \ fixe durée son
S8,
T(2)#T: OFF ^son1, ^son2, ^son3, ^son4 ---> S1 \ éteint le son

```

\=====

S.S.5,

```

S1,
#START : ---> S2
S2,
0.1 " : SHOW 1, N-Essais, V(^essai), 2, RepD, V(^repdroit), 3, RepG, V(^repgauche), 4, TotRep, V(^reptotal), 5,
RenfTot, V(^renftotal), 6, Prise-Pellet, V(^mangeoire1), 7, OMI-REP, V(^omirep), 8, BOX-EMET, z(0), 9, BOX-CIBLE,
C(BOX), 10, OPER, V(^Noper), 11, RECEP, V(^Nrecep), 12, Nav-CelluleAR, V(^navcelluleAR), 13, Nav-CelluleAV,
V(^navcelluleAV), 14, VISIT-FD, V(^visitFD), 15, VISIT-FG, V(^visitFG), 16, Nav-LD, V(^visitLD), 17, Nav-LG, V(^visitLG),
18, Chrono, S ---> SX

```

\=====

S.S.6,

```

S1,
  #START: ---> S2
S2,
  #R4: ADD V(^navcelluleAR), J; SET P(J) = R + 0.6, P(J+1) = -987.987 ---> SX
  #R5: ADD V(^navcelluleAV), J; SET P(J) = R + 0.61, P(J+1) = -987.987 ---> SX
  #R9: ADD V(^visitLD), J; SET P(J) = R + 0.7, P(J+1) = -987.987 ---> SX
  #R10: ADD V(^visitLG), J; SET P(J) = R + 0.71, P(J+1) = -987.987 ---> SX
  #R11: ADD V(^visitFD), J; SET P(J) = R + 0.8, P(J+1) = -987.987 ---> SX
  #R12: ADD V(^visitFG), J; SET P(J) = R + 0.81, P(J+1) = -987.987 ---> SX

```

\=====

S.S.7, \ compteur temps écoulé et test fin de séance (sur base temps et Nbre essais)

```

S1,
#START : ---> S2
S2,
1": ADD S; if S > Q(^durseance) [@vrai,@faux]
  @vrai: ---> stopabortflush
  @faux: if V(^essai) > Q(^Nessais) [@vrai,@faux]
    @vrai: ---> stopabortflush
    @faux: ---> S2

```

\=====

```

S.S.8,
S1,
#START : ---> S2
S2,
0.01": ADD R ---> SX

```

## **Annexe 6 : CYBERBALL-TEST-INCLUSION (utilisé avec MASTER-1rat-aleatoire)**

\ Programme Cyberball-test-inclusion  
\ 3 rats, chacun dans une cage fermée  
\ Tirage aléatoire de la cage opérante (MASTER-1rat-aleatoire)  
\ Sortie des leviers de la cage opérante uniquement, en même temps que l'allumage de la houselight  
\ Pellet délivré dans cage receptrice homolaterale apres appui sur levier correspondant dans la box opérante  
\ Suivi de l'extinction HL et rétracton des 2 leviers dans la cage opérante  
\ Suivi du son correspondant à la cage opérante dans les 3 cages + allumage du mangeoire dans la box cible  
\ Extinction de la feederlight dans cage cible dès entrée mangeoire (consommation pellet) ou après delai defini  
\ Période interessai définie dans le programme MASTER  
\ Duree essai determinee dans les variables  
\ Comptage des coupures faisceaux dans les cages et des sorties fenetres D et G

\ Q() = Variables Expérimentales (Control Processus) avec valeurs définies par défaut :

Var\_Alias Duree Essais (sec) = Q(1) \ Defaut = 30 sec  
Var\_Alias Duree Son (sec) = Q(4) \ Defaut = 3 sec  
Var\_Alias Duree Seance (sec) = Q(6) \ Defaut = 900 sec  
Var\_Alias Nombre Essais = Q(7) \ Defaut = 30  
Var\_Alias Duree Leviers (sec) = Q(8) \ Defaut = 11 sec

LIST H = 1,2 \ liste pour tri 1/2 (D ou G)

\ Affectation - Dimensionnement des variables

DIM A = 20 \ numéro box cible pour envoi à droite  
DIM B = 20 \ numéro box cible pour envoi à gauche  
DIM C = 20 \ box cible  
\ D : non utilisé  
DIM E = 10 \ box source  
DIM F = 10 \ stockage valeur box émettrice  
\ G : non utilisé  
\ H : non utilisé  
\ I : index pour test RANDD  
\ J : non utilisé  
\ K : signal K envoyé aux box cibles  
\ L : non utilisé  
DIM M = 20 \ numéro box émettrice venant de la gauche  
DIM N = 20 \ numéro box émettrice venant de la droite  
\ O : non utilisé  
DIM P = 5000 \ stockage timing évènements  
DIM Q = 50  
\ R : non utilisé  
\ S : compteur secondes  
DIM T = 10 \ compteur temps  
\ U : non utilisé  
DIM V = 100 \ variables data  
DIM W = 10 \ codes pour signal K pulse fin essai  
DIM X = 10 \ codes pour signal box cible envoi à droite  
DIM Y = 10 \ codes pour signal box cible envoi à gauche  
DIM Z = 10 \ codes pour signal K pulse fin phase

\ variables expérimentales : Q(N) Contrôle processus

^duressai = 1 \ Q(1) durée essai (initialisé 60 sec)  
^Durstim = 3 \ Q(3) durée stimulus (stimulus A utilisé) (initialisé 5 sec)  
^Durson = 4 \ Q(4) durée son (initialisé 5 sec)  
^Durmang = 5 \ Q(5) durée allumage mangeoire (initialisé 20 sec)  
^durseance = 6 \ Q(6) durée de la séance (initialisé 1200 sec)

^Nessais = 7 \ Q(7) nombre d'essais par séance (initialisé 90)  
^durleviers = 8 \ Q(8) durée maximale de sortie de leviers opérants

\ outputs

^levierdroit = 1  
^leviergauche = 2  
^stimdroitA = 3  
^stimdroitB = 4  
^stimdroitC = 5  
^stimgaucheA = 6  
^stimgaucheB = 7  
^stimgaucheC = 8  
^feeder = 9  
^feederlight = 10  
^housetlight = 11  
^son1 = 12  
^son2 = 13  
^son3 = 14  
^son4 = 15

\ inputs smartcontrol interface

^levierdroit = 1  
^leviergauche = 2  
^cellulefeeder = 3  
^celluleCageD = 4  
^celluleCageG = 5

\ inputs TTL interface

^celluleLD = 9 \ 9ième input de la box  
^celluleLG = 10 \ 10ième input de la box  
^celluleFD = 11 \ 11ième input de la box  
^celluleFG = 12 \ 12ième input de la box

\ connections des inputs TTL sur l'interface

\ box 2 et 6  
\ input 9 = 1  
\ input 10 = 2  
\ input 11 = 3  
\ input 12 = 4

\ box 3 et 7  
\ input 9 = 5  
\ input 10 = 6  
\ input 11 = 7  
\ input 12 = 8

\ box 4 et 8  
\ input 9 = 9  
\ input 10 = 10  
\ input 11 = 11  
\ input 12 = 12

\ Z pulses \ K pulses

^debutphaseop = 1  
^debutphaserec = 2  
^debutson = 3  
^finson = 4  
^omission = 5

^debutstim = 6  
^finstim = 7

\ K signal fin phase : = 97 pour box 2 à 4 et 98 pour box 6 à 8 (stocké dans variable z(box))  
\ K signal fin essai : = 90 pour box 2 à 4 et 91 pour box 6 à 8 (stocké dans variable w(box))

\variables data V(N)  
^essai = 1 \ nombre d'essais  
^OmiRep = 2 \ omission appui leviers  
^OmiPellet = 3 \ omission prise pellet  
^reprodit = 4 \ appui levier droit  
^repgauche = 5 \ appui levier gauche  
^reptotal = 6 \ total appuis leviers  
^Renfdroit = 7  
^Renfgauche = 8  
^Renftotal = 9 \ total pellets récupérées  
^Latrep = 10  
^Mangeoire1 = 11 \ entrées mangeoire box réceptrice (prise pellet)  
^navcelluleAR = 12 \ coupure faisceau de cage arrière  
^navcelluleAV = 13 \ coupure faisceau de cage avant  
^Latmangeoire = 14  
^VisitLD = 15  
^VisitLG = 16  
^VisitLtotal = 17  
^Navext = 21  
^Navessai = 22  
^VisitFD = 24  
^VisitFG = 25  
^VisitFtotal = 26  
^Noper = 30  
^Nrecep = 31

\ X = VALEUR SIGNAL K pulse envoyé correspondant à appui droit (pour chaque box)  
\ Y = VALEUR SIGNAL K pulse envoyé correspondant à appui gauche (pour chaque box)  
\ K = VALEUR DU SIGNAL K pulse envoyé si appui (selon X ou Y pour chaque box)

\ K(K) = K pulse envoyé à la cage cible, avec K = X(BOX) si appui droit OU Y(BOX) si appui gauche

\ variables identification  
\ A(BOX) = numero de la box cible correspondant à appui à droite  
\ B(BOX) = numero de la box cible correspondant à appui à gauche  
\ C(BOX) = cage cible quand appui  
\ M(BOX) = numero de la box émettrice qui envoie un pellet venant de la gauche  
\ N(BOX) = numero de la box émettrice qui envoie un pellet venant de la droite  
\ E(BOX) = Box Source : numero de la box émettrice quand le pellet est délivré  
\ Z(0) = F(BOX) : stockage de la valeur de la box émettrice (pour le traitement de la fonction GETVAL)  
\ R = numéro du rat qui émet la réponse (par lecture de la variable W (= subject number) via la fonction GETVAL de la cage émettrice F(BOX)

\ variables process P(N)

^REP = 1 \ P(1) = 1 si réponse levier droit et P(1) = 2 si réponse levier gauche

\=====  
S.S.1,

S1,  
 0.1": SET X(2) = 12, X(3) = 10, X(4) = 11, Y(2) = 19, Y(3) = 20, Y(4) = 18,  
 M(2) = 3, M(3) = 4, M(4) = 2, N(2) = 4, N(3) = 2, N(4) = 3,  
 A(2) = 4, B(2) = 3, A(3) = 2, B(3) = 4, A(4) = 3, B(4) = 2,  
 X(6) = 16, X(7) = 14, X(8) = 15, Y(6) = 23, Y(7) = 24, Y(8) = 22,  
 M(6) = 7, M(7) = 8, M(8) = 6, N(6) = 8, N(7) = 6, N(8) = 7,  
 A(6) = 8, B(6) = 7, A(7) = 6, B(7) = 8, A(8) = 7, B(8) = 6,  
 Z(2) = 97, Z(3) = 97, Z(4) = 97, \ signal fin de phase pour box 2,3,4  
 Z(6) = 98, Z(7) = 98, Z(8) = 98, \ signal fi de phase pour box 6,7,8  
 w(2) = 90, w(3) = 90, w(4) = 90, \signal fin essai pour box 2,3,4  
 w(6) = 91, w(7) = 91, w(8) = 91, \ signal fin essai pour box 6,7,8  
 q(^durstim) = 3, q(^durson) = 3, q(^durmang) = 10, q(^durseance) = 900, q(^Nessais) = 30, q(^durleviers) =  
 11 ---> S2

S2,  
 #START: ---> S3  
 S3, \ ATTENTE DEMARRAGE CYCLE TEST (Box opérante ou Box réceptrice)  
 #K(BOX): ADD V(^essai), V(^Noper); Z^debutphaseop ---> S3 \ attente reception signal K de la box master  
 pour cage opérante  
 #K(78+BOX): ADD V(^essai), V(^Nrecep); Z^debutphaserec ---> S3 \ attente réception signal K de la box  
 MASTER pour cage réceptrice

\=====

S.S.2, \ cycle phase opérante, si K(BOX) reçu  
 S1,  
 #START: ---> S2  
 S2,  
 #Z^debutphaseop: ADD J; SET P(J) = R + 0.1, P(J+1) = -987.987; ON ^houelight ---> S3 \ attente signal z  
 pulse pour phase opérante  
 S3,  
 0.01": ADD J; SET P(J) = R + 0.2, SET T(4) = Q(^durleviers) \* 1" ? P(J+1) = -987.987; ON ^levierdroit,  
 ^leviergauche ---> S4 \ ON leviers, lumière cage, fixe durée essai (illimitée)  
 S4,  
 #R1: ADD V(^repdroit), V(^reptotal), J; \ attente réponse droite et comptage réponses droites totales  
 OFF ^levierdroit, ^leviergauche, ^houelight; \ rétraction leviers et houelight après réponse levier  
 Z^debutson; \ envoi signal début son  
 SET K = X(BOX), C(BOX) = A(BOX), P(J) = R + 0.21, P(J+1) = -987.987; K(K); K(Z(BOX)) ---> S2 \ détermine cible,  
 envoi K pulse cible, signal fin essai  
  
 #R2: ADD V(^repgauche), V(^reptotal), J; \ attente réponse gauche et comptage réponses gauches totales  
 OFF ^levierdroit, ^leviergauche, ^houelight; \ rétraction leviers et houelight après réponse levier  
 Z^debutson; Z^debutstim; \ envoi signal début son  
 SET K = Y(BOX), C(BOX) = B(BOX), P(J) = R + 0.22, P(J+1) = -987.987; K(K); K(Z(BOX)) ---> S2 \ détermine cible,  
 envoi K pulse cible, signal fin essai  
  
 T(4)#T: ADD V(^omiRep); OFF ^houelight, ^levierdroit, ^leviergauche; K(Z(BOX)); K(W(BOX)) ---> S2  
 \ si pas d'appui sur leviers, fin du délai d'attente réponse, comptage omission, retour S2

\=====

S.S.3, \ cycle phase réceptrice  
 S1,  
 #START : ---> S2  
 S2,  
 #Z^debutphaserec: ---> S3  
 S3,  
 #K(BOX+6+10): ADD V(^renfdroit), V(^renftotal); SET F(BOX) = N(BOX), Z(0) = F(BOX); ON ^feederlight ; Z9 --  
 -> S4 \ réception de box droite, comptage renforcements, allumage lumière réceptacle,

```

#K(BOX+3+5): ADD V(^renfgauche), V(^renftotal); SET F(BOX) = M(BOX), Z(0) = F(BOX); ON ^feederlight ; Z9
--> S4 \ réception de box gauche, comptage renforcements, allumage lumière réceptacle,
#K(Z(BOX)): Z9 --> S2
S4,
0.1": SET T(0) = q(^durmang) * 1"; ON ^feeder --> S5 \ renforcement
S5,
0.1": OFF ^feeder --> S6 \ fin renforcement
S6,
#R3: ADD V(^mangeoire1), J; SET P(J) = R + 0.3, P(J+1) = -987.987; OFF ^feederlight; K(W(BOX)) --> S2
\ attente et comptage entrées mangeoires, extinction lumière mangeoire, envoi signal fin essai, nouvel essai
T(0)#T: ADD V(^omipellet) ; OFF ^feederlight ; K(W(BOX)) --> S2

```

\=====

S.S.4, \ envoi du son approprié dans la box opérante

```

S1,
#Z^debutson: --> S2 \ attente signal début son
S2,
0.01": if BOX = 2 [@T,@F] \ teste si box 2
@T: ON ^son1, ^son2, ^son3 --> S7
@F: --> S3
S3,
0.01": if BOX = 3 [@T,@F] \ teste si box 3
@T: ON ^son1 --> S7
@F: --> S4
S4,
0.01": if BOX = 4 [@T,@F] \ teste si box 4
@T: ON ^son3 --> S7
@F: --> S5
S5,
0.01": if BOX = 6 [@T,@F] \ teste si box 6
@T: ON ^son1, ^son2 --> S7
@F: --> S6
S6,
0.01": if BOX = 7 [@T,@F] \ teste si box 7
@T: ON ^son1, ^son3 --> S7
@F: ON ^son2, ^son3 --> S7 \ box 8
S7,
0.01": SET T(2) = q(^durson) * 1" --> S8 \ fixe durée son
S8,
T(2)#T: OFF ^son1, ^son2, ^son3, ^son4 --> S1 \ éteint le son

```

\=====

S.S.5,

```

S1,
#START : --> S2
S2,
0.1 " : SHOW 1, N-Essais, V(^essai), 2, RepD, V(^repdroit), 3, RepG, V(^repgauche), 4, TotRep, V(^reptotal), 5,
RenfTot, V(^renftotal), 6, Prise-Pellet, V(^mangeoire1), 7, OMI-REP, V(^omirep), 8, BOX-EMET, z(0), 9, BOX-CIBLE,
C(BOX), 10, OPER, V(^Noper), 11, RECEP, V(^Nrecep), 12, Nav-CelluleAR, V(^navcelluleAR), 13, Nav-CelluleAV,
V(^navcelluleAV), 14, VISIT-FD, V(^visitFD), 15, VISIT-FG, V(^visitFG), 16, Nav-LD, V(^visitLD), 17, Nav-LG, V(^visitLG),
18, Chrono, S --> SX

```

\=====

```

S.S.6,
S1,
  #START: ---> S2
S2,
  #R4: ADD V(^navcelluleAR), J; SET P(J) = R + 0.6, P(J+1) = -987.987 ---> SX
  #R5: ADD V(^navcelluleAV), J; SET P(J) = R + 0.61, P(J+1) = -987.987 ---> SX
  #R9: ADD V(^visitLD), J; SET P(J) = R + 0.7, P(J+1) = -987.987 ---> SX
  #R10: ADD V(^visitLG), J; SET P(J) = R + 0.71, P(J+1) = -987.987 ---> SX
  #R11: ADD V(^visitFD), J; SET P(J) = R + 0.8, P(J+1) = -987.987 ---> SX
  #R12: ADD V(^visitFG), J; SET P(J) = R + 0.81, P(J+1) = -987.987 ---> SX

```

\=====

S.S.7, \ compteur temps écoulé et test fin de séance (sur base temps et Nbre essais)

```

S1,
#START : ---> S2
S2,
1": ADD S; if V(^essai) > Q(^Nessais) [@vrai,@faux]
      @vrai: ---> stopabortflush
      @faux: ---> S2

```

\=====

```

S.S.8,
S1,
#START : ---> S2
S2,
0.01": ADD R ---> SX

```

## **Annexe 7 : CYBERBALL-TEST-EXCLUSION (utilisé avec MASTER-1rat-aleatoire)**

\ Programme Cyberball-test-exclusion  
\ 3 rats, chacun dans une cage fermée  
\ Tirage aléatoire de la cage opérante (MASTER-1rat-aleatoire)  
\ Sortie des leviers de la cage opérante uniquement, en même temps que l'allumage de la houselight  
\ Pellet délivré dans cage receptrice homolaterale apres appui sur levier correspondant dans la box opérante  
\ Suivi de l'extinction HL et rétracton des 2 leviers dans la cage opérante  
\ Suivi du son correspondant à la cage opérante dans les 3 cages + allumage du mangeoire dans la box cible  
\ Extinction de la feederlight dans cage cible dès entrée mangeoire (consommation pellet) ou après delai defini  
\ Période interessai définie dans le programme MASTER  
\ Duree essai determinee dans les variables  
\ Comptage des coupures faisceaux dans les cages et des sorties fenetres D et G

\ Q() = Variables Expérimentales (Control Processus) avec valeurs définies par défaut :

Var\_Alias Duree Essais (sec) = Q(1) \ Defaut = 30 sec  
Var\_Alias Duree Son (sec) = Q(4) \ Defaut = 3 sec  
Var\_Alias Duree Seance (sec) = Q(6) \ Defaut = 1800 sec  
Var\_Alias Nombre Essais = Q(7) \ Defaut = 33  
Var\_Alias Duree Leviers (sec) = Q(8) \ Defaut = 11 sec

LIST H = 1,2 \ liste pour tri 1/2 (D ou G)

LIST L = 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 \ liste pour tri 1/10 (1 renforcement sur 10 par coté choisi)

\ Affectation - Dimensionnement des variables

DIM A = 20 \ numéro box cible pour envoi à droite  
DIM B = 20 \ numéro box cible pour envoi à gauche  
DIM C = 20 \ box cible  
\ D : non utilisé  
DIM E = 10 \ box source  
DIM F = 10 \ stockage valeur box émettrice  
\ G : non utilisé  
\ H : non utilisé  
\ I : index pour test RANDD  
\ J : non utilisé  
\ K : signal K envoyé aux box cibles  
\ L : non utilisé  
DIM M = 20 \ numéro box émettrice venant de la gauche  
DIM N = 20 \ numéro box émettrice venant de la droite  
\ O : non utilisé  
DIM P = 5000 \ stockage timing évènements  
DIM Q = 50  
\ R : non utilisé  
\ S : compteur secondes  
DIM T = 10 \ compteur temps  
\ U : non utilisé  
DIM V = 100 \ variables data  
DIM W = 10 \ codes pour signal K pulse fin essai  
DIM X = 10 \ codes pour signal box cible envoi à droite  
DIM Y = 10 \ codes pour signal box cible envoi à gauche  
DIM Z = 10 \ codes pour signal K pulse fin phase

\ variables expérimentales : Q(N) Contrôle processus

^duressai = 1 \ Q(1) durée essai (initialisé 60 sec)  
^Durstim = 3 \ Q(3) durée stimulus (stimulus A utilisé) (initialisé 5 sec)  
^Durson = 4 \ Q(4) durée son (initialisé 5 sec)  
^Durmang = 5 \ Q(5) durée allumage mangeoire (initialisé 20 sec)

^durseance = 6 \ Q(6) durée de la séance (initialisé 1200 sec)  
^Nessais = 7 \ Q(7) nombre d'essais par séance (initialisé 90)  
^durleviers = 8 \ Q(8) durée maximale de sortie de leviers opérants

\ outputs

^levierdroit = 1  
^leviergauche = 2  
^stimdroitA = 3  
^stimdroitB = 4  
^stimdroitC = 5  
^stimgaucheA = 6  
^stimgaucheB = 7  
^stimgaucheC = 8  
^feeder = 9  
^feederlight = 10  
^housetlight = 11  
^son1 = 12  
^son2 = 13  
^son3 = 14  
^son4 = 15

\ inputs smartcontrol interface

^levierdroit = 1  
^leviergauche = 2  
^cellulefeeder = 3  
^celluleCageD = 4  
^celluleCageG = 5

\ inputs TTL interface

^celluleLD = 9 \ 9ième input de la box  
^celluleLG = 10 \ 10ième input de la box  
^celluleFD = 11 \ 11ième input de la box  
^celluleFG = 12 \ 12ième input de la box

\ connections des inputs TTL sur l'interface

\ box 2 et 6  
\ input 9 = 1  
\ input 10 = 2  
\ input 11 = 3  
\ input 12 = 4

\ box 3 et 7  
\ input 9 = 5  
\ input 10 = 6  
\ input 11 = 7  
\ input 12 = 8

\ box 4 et 8  
\ input 9 = 9  
\ input 10 = 10  
\ input 11 = 11  
\ input 12 = 12

\ Z pulses \ K pulses

^debutphaseop = 1  
^debutphaserec = 2  
^debutson = 3  
^finson = 4

^omission = 5  
^debutstim = 6  
^finstim = 7

\ K signal fin phase : = 97 pour box 2 à 4 et 98 pour box 6 à 8 (stocké dans variable z(box))  
\ K signal fin essai : = 90 pour box 2 à 4 et 91 pour box 6 à 8 (stocké dans variable w(box))

\variables data V(N)

^essai = 1 \ nombre d'essais  
^OmiRep = 2 \ omission appui leviers  
^OmiPellet = 3 \ omission prise pellet  
^repdroit = 4 \ appui levier droit  
^repgauche = 5 \ appui levier gauche  
^reptotal = 6 \ total appuis leviers  
^Renfdroit = 7  
^Renfgauche = 8  
^Renftotal = 9 \ total pellets récupérées  
^Latrep = 10  
^Mangeoire1 = 11 \ entrées mangeoire box réceptrice (prise pellet)  
^navcelluleAR = 12 \ coupure faisceau de cage arrière  
^navcelluleAV = 13 \ coupure faisceau de cage avant  
^Latmangeoire = 14  
^VisitLD = 15  
^VisitLG = 16  
^VisitLtotal = 17  
^Navext = 21  
^Navessai = 22  
^VisitFD = 24  
^VisitFG = 25  
^VisitFtotal = 26  
^Noper = 30  
^Nrecep = 31

\ X = VALEUR SIGNAL K pulse envoyé correspondant à appui droit (pour chaque box)  
\ Y = VALEUR SIGNAL K pulse envoyé correspondant à appui gauche (pour chaque box)  
\ K = VALEUR DU SIGNAL K pulse envoyé si appui (selon X ou Y pour chaque box)

\ K(K) = K pulse envoyé à la cage cible, avec K = X(BOX) si appui droit OU Y(BOX) si appui gauche

\ variables identification

\ A(BOX) = numero de la box cible correspondant à appui à droite  
\ B(BOX) = numero de la box cible correspondant à appui à gauche  
\ C(BOX) = cage cible quand appui  
\ M(BOX) = numero de la box émettrice qui envoie un pellet venant de la gauche  
\ N(BOX) = numero de la box émettrice qui envoie un pellet venant de la droite  
\ E(BOX) = Box Source : numero de la box émettrice quand le pellet est délivré  
\ Z(0) = F(BOX) : stockage de la valeur de la box émettrice (pour le traitement de la fonction GETVAL)  
\ R = numéro du rat qui émet la réponse (par lecture de la variable W (= subject number) via la fonction GETVAL de la cage émettrice F(BOX)

\ variables process P(N)

^REP = 1 \ P(1) = 1 si réponse levier droit et P(1) = 2 si réponse levier gauche

\=====

S.S.1,  
S1,  
0.1": SET X(2) = 12, X(3) = 10, X(4) = 11, Y(2) = 19, Y(3) = 20, Y(4) = 18,  
M(2) = 3, M(3) = 4, M(4) = 2, N(2) = 4, N(3) = 2, N(4) = 3,  
A(2) = 4, B(2) = 3, A(3) = 2, B(3) = 4, A(4) = 3, B(4) = 2,  
X(6) = 16, X(7) = 14, X(8) = 15, Y(6) = 23, Y(7) = 24, Y(8) = 22,  
M(6) = 7, M(7) = 8, M(8) = 6, N(6) = 8, N(7) = 6, N(8) = 7,  
A(6) = 8, B(6) = 7, A(7) = 6, B(7) = 8, A(8) = 7, B(8) = 6,  
Z(2) = 97, Z(3) = 97, Z(4) = 97, \ signal fin de phase pour box 2,3,4  
Z(6) = 98, Z(7) = 98, Z(8) = 98, \ signal fi de phase pour box 6,7,8  
w(2) = 90, w(3) = 90, w(4) = 90, \signal fin essai pour box 2,3,4  
w(6) = 91, w(7) = 91, w(8) = 91, \ signal fin essai pour box 6,7,8  
q(^durstim) = 3, q(^durson) = 3, q(^durmang) = 10, q(^durseance) = 1800, q(^Nessais) = 33, q(^durleviers) =  
11 ---> S2  
S2,  
#START: ---> S3  
S3, \ ATTENTE DEMARRAGE CYCLE TEST (Box opérante ou Box réceptrice)  
#K(BOX): ADD V(^essai), V(^Noper); Z^debutphaseop ---> S3 \ attente reception signal K de la box master  
pour cage opérante  
#K(78+BOX): ADD V(^essai), V(^Nrecep); Z^debutphaserec ---> S3 \ attente réception signal K de la box  
MASTER pour cage réceptrice  
\=====

S.S.2, \ cycle phase opérante, si K(BOX) reçu  
S1,  
#START: ---> S2  
S2,  
#Z^debutphaseop: ADD G; SET P(G) = R + 0.1, P(G+1) = -987.987; ON ^houelight ---> S3 \ attente signal z  
pulse pour phase opérante  
S3,  
0.01": ADD G; SET T(4) = Q(^durleviers) \* 1", P(G) = R + 0.2, P(G+1) = -987.987; ON ^levierdroit, ^leviergauche  
---> S4 \ ON leviers, lumière cage, fixe durée essai (illimitée)  
S4,  
#R1: ADD V(^repdroit), V(^reptotal), G; \ attente réponse droite et comptage réponses droites totales  
OFF ^levierdroit, ^leviergauche, ^houelight; \ rétraction leviers et houelight après réponse levier  
Z^debutson; \ envoi signal début son  
SET P(G) = R + 0.21, P(G+1) = -987.987 ---> S5 \ détermine cible, envoi K pulse cible, signal fin essai  
#R2: ADD V(^repgauche), V(^reptotal), G; \ attente réponse gauche et comptage réponses gauches totales  
OFF ^levierdroit, ^leviergauche, ^houelight; \ rétraction leviers et houelight après réponse levier  
Z^debutson; Z^debutstim; \ envoi signal début son  
SET P(G) = R + 0.22, P(G+1) = -987.987 ---> S5 \ détermine cible, envoi K pulse cible, signal fin essai  
T(4)#T: ADD V(^omiRep); OFF ^houelight, ^levierdroit, ^leviergauche; K(Z(BOX)); K(W(BOX)) ---> S2  
\ si pas d'appui sur leviers, fin du délai d'attente réponse, comptage omission, retour S2  
S5,  
0.01": RANDD I = H(J); IF I = 1 [@vrai,@faux] \ sélectionne à 50 % envoi renforcement à box droite ou gauche  
@vrai: ---> S6  
@faux : ---> S7  
S6,  
0.01": SET K = X(BOX), C(BOX) = A(BOX); K(K); K(Z(BOX)) ---> S2 \ envoi box droite et signal fin de phase  
S7,  
0.01": SET K = Y(BOX), C(BOX) = B(BOX); K(K); K(Z(BOX)) ---> S2 \ envoi box gauche et signal fin de phase  
\=====

```

S.S.3, \ cycle phase réceptrice
S1,
  #START : ---> S2
S2,
  #Z^debutphaserec: ---> S3
S3,
  #K(BOX+6+10): ADD V(^renfdroit), V(^renftotal); SET F(BOX) = N(BOX), Z(0) = F(BOX); Z9 ---> S4 \ réception
de box droite, comptage renforcements, allumage lumière réceptacle, retraction leviers
  #K(BOX+3+5): ADD V(^renfgauche), V(^renftotal); SET F(BOX) = M(BOX), Z(0) = F(BOX); Z9 ---> S4 \ réception
de box gauche, comptage renforcements, allumage lumière réceptacle, retraction leviers
  #K(Z(BOX)): Z9 ---> S2
S4,
  0.01": SET T(0)= Q(^durmang) * 1" ---> S5
S5,
  0.01": IF V(^essai) > 3 [@vrai,@faux] \ vérifie si Nbre essais > à 3
    @vrai : ---> S6 \ passe au renforcement à hauteur de 1/10
    @faux : ---> S7 \ garde le renforcement à chaque fois
S6,
  0.01": RANDD I = L(O); if I = 1 [@vrai,@faux] \ cycle détermination du taux de renforcements 1/10
    @vrai : ---> S7 \ va vers renforcement
    @faux : K(W(BOX)) ---> S2 \ pas de renforcement, envoi signal fin essai
S7,
  0.01": ON ^feederlight, ^feeder; ADD V(^renftotal) ---> S8 \ on feeder, additionne nbre de renf.
S8,
  0.1": OFF ^feeder ---> S9 \ off feeder après 0.1 sec
S9,
  #R3: ADD V(^mangeoire1), G; SET P(G) = R + 0.3, P(G+1) = -987.987; OFF ^feederlight; K(W(BOX)) ---> S2 \
attente et comptage entrées mangeoire, extinction lumière mangeoire, envoi signal fin essai
  T(0)#T: ADD V(^omipellet); \ attente délai fin allumage mangeoire, additionne nbre
omissions de prise de pellets (pas de réponse mangeoire)
  OFF ^feederlight; K(W(BOX)) ---> S2 \ extinction lumière mangeoire après délai écoulé, envoi
signal fin essai
\=====

```

#### S.S.4, \ envoi du son approprié dans la box opérante

```

S1,
  #Z^debutson: ---> S2 \ attente signal début son
S2,
  0.01": if BOX = 2 [@T,@F] \ teste si box 2
    @T: ON ^son1, ^son2, ^son3 ---> S7
    @F: ---> S3
S3,
  0.01": if BOX = 3 [@T,@F] \ teste si box 3
    @T: ON ^son1 ---> S7
    @F: ---> S4
S4,
  0.01": if BOX = 4 [@T,@F] \ teste si box 4
    @T: ON ^son3 ---> S7
    @F: ---> S5
S5,
  0.01": if BOX = 6 [@T,@F] \ teste si box 6
    @T: ON ^son1, ^son2 ---> S7
    @F: ---> S6
S6,
  0.01": if BOX = 7 [@T,@F] \ teste si box 7
    @T: ON ^son1, ^son3 ---> S7

```

```

        @F: ON ^son2, ^son3 ---> S7          \ box 8
S7,
    0.01": SET T(2) = q(^durson) * 1" ---> S8      \ fixe durée son

S8,
    T(2)#T: OFF ^son1, ^son2, ^son3, ^son4 ---> S1      \ éteint le son

\=====

S.S.5,
S1,
    #START : ---> S2
S2,
    0.1 " : SHOW 1, N-Essais, V(^essai), 2, RepD, V(^repdroit), 3, RepG, V(^repgauche), 4, TotRep, V(^reptotal), 5,
Prise-Pellet, V(^mangeoire1), 6, OMI-REP, V(^omirep), 7, OMI-PELLET, V(^omipellet), 8, RepD-NonOP,
V(^LDnonop), 9, RepG-NonOp, V(^LGnonop), 10, BOX-EMET, z(0), 11, BOX-CIBLE, C(BOX),12, OPER, V(^Noper)? 13,
RECEP, V(^Nrecep), 14, Nav-CelluleAR, V(^navcelluleAR), 15, Nav-CelluleAV, V(^navcelluleAV), 16, VISIT-FD,
V(^visitFD), 17, VISIT-FG, V(^visitFG), 18, Nav-LD, V(^visitLD), 19, Nav-LG, V(^visitLG), 20, Chrono, S ---> SX

\=====

S.S.6,
S1,
    #START: ---> S2
S2,
    #R4: ADD V(^navcelluleAR), J; SET P(J) = R + 0.6, P(J+1) = -987.987 ---> SX
    #R5: ADD V(^navcelluleAV), J; SET P(J) = R + 0.61, P(J+1) = -987.987 ---> SX
    #R9: ADD V(^visitLD), J; SET P(J) = R + 0.7, P(J+1) = -987.987 ---> SX
    #R10: ADD V(^visitLG), J; SET P(J) = R + 0.71, P(J+1) = -987.987 ---> SX
    #R11: ADD V(^visitFD), J; SET P(J) = R + 0.8, P(J+1) = -987.987 ---> SX
    #R12: ADD V(^visitFG), J; SET P(J) = R + 0.81, P(J+1) = -987.987 ---> SX

\=====

S.S.7, \ compteur temps écoulé et test fin de séance (sur base temps et Nbre essais)
S1,
    #START : ---> S2
S2,
    1": ADD S; if V(^essai) > Q(^Nessais) [@vrai,@faux]
        @vrai: ---> stopabortflush
        @faux: ---> S2

\=====

S.S.8,
S1,
    #START : ---> S2
S2,
    0.01": ADD R ---> SX

```

## **Annexe 8 : MASTER-1rat-1box**

\ Programme Master pour Cyberball-1  
\ spécifique à une cage (2/6, 3/7 ou 4/8)

\ Variables control process Q(N)

Var\_Alias Duree Inter Essais (sec) = Q(1) \ Defaut = 10 sec  
Var\_Alias Duree Seance (sec) = Q(2) \ Defaut = 1200 sec  
Var\_Alias Nombre Essais = Q(3) \ Defaut = 100

^durinteressai=1  
^durseance = 2  
^essai = 3

LIST Z = 1,2,3  
DIM V = 10  
DIM Q = 5  
DIM T = 2  
DIM W = 5

\=====

S.S.1, \ affectation des variables et contrôle process

S1,

0.01": SET Q(^durseance) = 750, Q(^durinteressai) = 10, Q(^essai) = 100, \ fixe valeurs durée séance,  
intervalle interessai, Nbre essais

W(1) = 90, W(5) = 91 ---> S2 \ variable pour tri box 2,3,4 ou box 6,7,9 (selon implantation prog master  
dans box 1 ou 5)

S2,

#START: ---> S3

S3,

0.01" : SET T(1) = Q(^durinteressai) \* 1" ---> S4 \ transformation valeur secondes en bits résolution système

S4,

0.01": SET I = 1; \ Choix box (I=1 pour box 2/6 ; I=2 pour box 3/7 ; I=3 pour box 4/8)

ADD K, V(BOX+I); \ additionne nbre essais (K) et Nbre essais par box opérante

SHOW 1, OPERATE, BOX+I --->S5 \ affiche la box opérante choisie

S5,

0.1": ON (BOX+I); \ affiche écran box choisie

K(BOX+I); \ envoi signal K pulse à box opérante (numéro de la box master + valeur  
de I (1,2 ou 3))

K(79+BOX); K(80+BOX); K(81+BOX) ---> S6 \ envoi signal K pulse approprié aux autres box (réceptrices)

S6,

#K(W(BOX)): OFF (BOX+I) ---> S7 \ attente signal fin essai reçu des boites pilotées (K90 (w(1) si box  
2,3,4 ou K91 (W(5) si box 6,7,8

S7,

T(1)#T: ---> S4 \ attente intervalle inter essais

\=====

S.S.2, \ affichage écran

S1,

```
#START: ---> S2
S2,
0.1": SHOW 1, TOT-ESSAI, K, 2, BOX-OPER, BOX+I, 3, ESSAI-BOX2, V(2), 4, ESSAI-BOX4, V(4), 5, ESSAI-BOX5,
V(5),
6, ESSAI-BOX 7, V(7), 7, ESSAI-BOX8, V(8), 8, ESSAI-BOX9, V(9), 9, TEMPS-Session, S ---> SX
```

S.S.3, \ contrôle temps et fin de séance (sur base temps et nombre essais)

```
S1,
#START : ---> S2
S2,
1": ADD S; IF K > Q(^essai) [@vrai,@faux]
    @vrai: ---> stopabortflush
    @faux: ---> S2
```

## **Annexe 9: MASTER-1rat-aleatoire**

\ Programme master pour Cyberball-2 et Cyberball-3 et Cyberball-test  
\ randomise le choix de la cage opérante

\ Variables controle process Q(N)  
Var\_Alias Duree Inter Essais (sec) = Q(1) \ Defaut = 5 sec  
Var\_Alias Duree Seance (sec) = Q(2) \ Defaut = 1200 sec  
Var\_Alias Nombre Essais = Q(3) \ Defaut = 120

^durinteressai=1  
^durseance = 2  
^essai = 3

LIST Z = 1,2,3  
DIM V = 10  
DIM Q = 5  
DIM T = 2  
DIM W = 5

\=====

S.S.1, \ affectation des variables et contrôle process

S1,  
0.01": SET Q(^durseance) = 750, Q(^durinteressai) = 5, Q(^essai) = 120, \ fixe valeurs durée séance, intervalle  
interessai, Nbre essais (Q interessai = 10 pour Cyberball-2)

W(1) = 90, W(5) = 91 ---> S2 \ variable pour tri box 2,3,4 ou box 6,7,9 (selon  
implantation prog master dans box 1 ou 5)

S2,

#START: ---> S3

S3,

0.01" : SET T(1) = Q(^durinteressai) \* 1" ---> S4 \ transformation valeur secondes en bits résolution système

S4,

0.01": RANDD I= Z(H); \ choix aléatoire de la box opérante (1/3)

ADD K, V(BOX+I); \ additionne nbre essais (K) et Nbre essais par box opérante

SHOW 1, OPERATE, BOX+I --->S5 \ affiche la box opérante choisie

S5,

0.1": ON (BOX+I); \ affiche écran box choisie

K(BOX+I); \ envoi signal K pulse à box opérante (numéro de la box master + valeur  
de I (1,2 ou 3))

K(79+BOX); K(80+BOX); K(81+BOX) ---> S6 \ envoi signal K pulse approprié aux autres box (réceptrices)

S6,

#K(W(BOX)): OFF (BOX+I) ---> S7 \ attente signal fin essai reçu des boites pilotées (K90 (w(1) si  
box 2,3,4 ou K91 (W(5) si box 6,7,8

S7,

T(1)#T: ---> S4 \ attente intervalle inter essais

\=====

S.S.2, \ affichage écran

S1,

#START: ---> S2

S2,

0.1": SHOW 1, TOT-ESSAI, K, 2, BOX-OPER, BOX+I, 3, ESSAI-BOX2, V(2), 4, ESSAI-BOX4, V(4), 5, ESSAI-BOX5, V(5),

6, ESSAI-BOX 7, V(7), 7, ESSAI-BOX8, V(8), 8, ESSAI-BOX9, V(9), 9, TEMPS-Session, S ---> SX

S.S.3, \ contrôle temps et fin de séance (sur base temps et nombre essais)

S1,

#START : ---> S2

S2,

1": ADD S; IF S > Q(^durseance) [@vrai,@faux]

@vrai: ---> stopabortflush

@faux: IF K >= Q(^essai) [@vrai,@faux]

@vrai: ---> stopabortflush

@faux: ---> S2



# ABSTRACT

Humans are motivated by a fundamental need to create and maintain strong and stable relationships. Numerous studies using the Cyberball task, an online ball-tossing game, showed that social exclusion threatens this need to belong and elicits feelings of distress. At the neuronal level, imaging studies using social exclusion paradigms highlighted the involvement of the subgenual anterior cingulate cortex (sgACC) and anterior insula (AI). Interestingly, these regions are also involved in the physiopathology of major depressive disorder, where social rejection constitutes a risk factor.

To this day, the role of the sgACC and AI in the integration and regulation of social exclusion signals remains relatively unknown. The aim of this thesis project is to define the differential roles of these regions using an animal model, the rat. In this work we wanted to a) study the consequences of social exclusion on social interactions and affective behaviors, b) study the impact of the administration of oxytocin (OT), a neuropeptide involved in affiliative and pro-social behaviors, on social behaviors, and c) study the consequences of excitotoxic lesion on A25 (rodent homologous of the sgACC) and the agranular insula (rodent homologous of the AI) on affective behavior.

We first developed a new rodent task of social exclusion inspired by the Cyberball, the rat-Cyberball (rCBT), that was used in our experimental work. We then showed that social exclusion, as compared to social inclusion, elicited social withdrawal, which was corrected by peripheral administration of OT. In parallel, the level of activation in the insula has been reduced by social exclusion, and restored by the OT, which suggests that the AI is involved in the behavioral regulation. Social exclusion also increased depressive-like behaviors in rats, which was reduced by A25-lesions. At the neuronal level, social exclusion increased A25 activation, suggesting that A25 is involved in the detection of social exclusion signals.

In conclusion, our work showed that the rCBT is suited for the study of behavioral and neuronal correlates of social exclusion in rats. Our results also highlighted a differential role of the sgACC and the AI, as a detector and regulator of social exclusion signals, respectively. This work gives us more insights on the mechanisms of detection and processing of social exclusion signals.

# RESUME

Les humains sont motivés par un besoin fondamental de maintenir des relations stables et durables. De nombreuses études utilisant la tâche du Cyberball, un jeu de lancer de balle en ligne, ont mis en évidence que les situations d'exclusion sociale menaçaient ce besoin d'appartenance et induisaient des sentiments de détresse élevés comparé à l'inclusion sociale. Au niveau neuronal, l'utilisation de cette tâche a mis en évidence l'implication de nombreuses régions dont deux en particulier, le cortex cingulaire antérieur sous-génual (CCAsg) et l'insula antérieure (AI). De manière intéressante, ces deux régions sont aussi impliquées dans la physiopathologie de la dépression, où le rejet social constitue un facteur de risque établi.

A ce jour, le rôle du CCAsg et de l'AI dans les processus d'intégration et de régulation de l'exclusion sociale restent inconnus. L'objectif de ce travail est de déterminer le rôle différentiel de ces régions chez un modèle animal, le rat, afin d'étudier a) les conséquences de l'exclusion sociale sur les interactions sociales et la réponse affective, b) les conséquences de l'administration d'ocytocine (OT), un neuropeptide impliqué dans les comportements d'approche et affiliatifs, sur les interactions sociales, et c) les conséquences de lésions discrètes de A25 (cortex infralimbique, homologue murin du CCAsg) et de l'insula agranulaire (homologue murin de l'AI) sur la réponse affective.

Nous avons dans un premier temps développé une nouvelle tâche d'exclusion sociale inspirée du Cyberball, le rat-Cyberball, qui a été utilisée dans nos travaux expérimentaux. Nous avons dans un second temps montré que l'exclusion sociale, comparé à l'inclusion sociale, entraînait un retrait social qui a été corrigé par l'administration périphérique d'OT. En parallèle, le niveau d'activation insulaire a été réduit par l'exclusion sociale et restauré par l'administration d'OT, supposant que l'AI soit impliquée dans la régulation comportementale. L'exclusion sociale a aussi augmenté les niveaux de résignations des rats, qui ont été réduits par des lésions discrètes au niveau de A25. Au niveau neuronal, l'exclusion sociale a élicite une augmentation de l'activation de A25, suggérant que A25 soit impliqué dans la détection des signaux d'exclusion sociale.

En conclusion, nous avons montré que notre tâche du rCBT était pertinente dans l'étude des corrélats neuronaux et comportementaux de l'exclusion sociale chez le rongeur. Nos données ont aussi montré un rôle différentiel du CCAsg et de l'AI, en tant que détecteur et régulateur des signaux d'exclusion sociale, respectivement. Ces données apportent de nouvelles informations sur les mécanismes de l'exclusion sociale.