



HAL
open science

Hétérogénéité de la réponse à un stress de forte intensité : Évidences comportementale, neurobiologique et hypnique chez la souris

Emma Lardant

► **To cite this version:**

Emma Lardant. Hétérogénéité de la réponse à un stress de forte intensité : Évidences comportementale, neurobiologique et hypnique chez la souris. Neurosciences. Université Paris-Saclay, 2024. Français. NNT : 2024UPASL003 . tel-04672739

HAL Id: tel-04672739

<https://theses.hal.science/tel-04672739v1>

Submitted on 19 Aug 2024

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.

Hétérogénéité de la réponse à un stress de forte intensité : Évidences comportementale, neurobiologique et hypnique chez la souris

Heterogeneity of response to high-intensity stress: behavioral, neurobiological and sleep evidence in mice

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 568, Signalisations et réseaux intégratifs en biologie (Biosigne)
Spécialité de doctorat : Sciences de la vie et de la santé
Graduate School: Life Sciences and Health
Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée à l'Institut des neurosciences Paris-Saclay (CNRS, Université Paris-Saclay) sous la direction de **Frédéric CHAUVEAU**, chargé de recherche

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 16 janvier 2024, par

Emma LARDANT

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Catherine BELZUNG Professeure, Université de Tours	Présidente
Véronique FABRE Docteure, chargée de recherche INSERM	Rapporteure
Stéphane JAMAIN Docteur, directeur de recherche INSERM	Rapporteur
Stéphanie DAUMAS Professeure, Sorbonne Université	Examinatrice
Nicolas GIRET Docteur, chargé de recherche CNRS	Examinateur

Membres du jury sans voix délibérative

Frédéric CHAUVEAU Docteur, chargé de recherche IRBA	Directeur de thèse
---	--------------------

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury, Pr Belzung, Dr Fabre, Pr Daumas, Dr Jamain et Dr Giret de participer à ma thèse. Tout particulièrement les Dr Fabre et Dr Jamain d'avoir accepté de relire mon manuscrit. Je remercie également la Pr Daumas et le Dr Giret d'avoir été des jurys de comité de thèse bienveillants.

Je remercie l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées et particulièrement le MGI Valade, directeur de l'IRBA de m'avoir accueillie aussi chaleureusement mais surtout de m'avoir permis de découvrir à la fois le monde de la recherche et militaire durant plus de 6 ans maintenant ! Je remercie la MCS Marion Trousselard, cheffe de la division *Santé du Militaire en Opération*, pour sa bienveillance et ses conseils toujours avisés. Je remercie également la Professeure Françoise Darse, cheffe de département *Neurosciences et Sciences Cognitives* pour son accueil.

Je tiens à dire un grand Merci aux plateformes techniques de l'IRBA et du collège de France pour leurs aides précieuses durant ces années. Je dis Merci à la plateforme d'imagerie de l'IRBA et en particulier Krisztina, un petit rayon de soleil de la recherche qui m'a fait aimer encore plus la paillasse, les hybridations *in situ* et les immunohistochimies ! Merci à Nathalie, pour nos grandes discussions entre deux traitements de lames et pour ta disponibilité, même en dernière minute ! Merci à Myriam pour son aide dans le traitement des images. Tu m'as fait (re)découvrir la programmation (j'adore !) et je n'aurais pu avoir mes résultats de neurobiologie sans toi. En fait, je dis MERCI MERCI MERCI aux plateformes techniques, sans qui mes travaux n'auraient pu aboutir et dont les précieux conseils ont permis d'avoir des résultats prometteurs pour la suite !

Je remercie l'unité de l'animalerie pour leur aide et les soins prodigués aux animaux durant ces trois ans.

Je tiens à remercier Armelle Rancillac, Laure Lecoin et Augustin Walter, du Collège de France, mes escapades parisiennes n'auraient pu être meilleures sans un petit tour vers votre labo et vos bureaux !

Je voudrais aussi dire un grand MERCI à l'équipe de Sylvie Granon, qui m'a accueillie durant mon master 2 et m'a permis d'initier ce joli projet de thèse. Je suis heureuse de pouvoir « boucler la boucle » et présenter mes travaux de thèse au sein de l'institut de Neurosciences de Paris-Saclay. Je remercie chaleureusement Sylvie Granon et Alexis Faure pour leurs conseils scientifiques et leurs remarques toujours bienveillantes et pertinentes, Anastasia Mirofle et Cyril Lhopitallier pour leur accueil toujours aussi chaleureux dans leur bureau. Anastasia, j'ai adoré tes journées de présence à l'IRBA !

Je voudrais aussi dire un énorme MERCI aux Pr. Pascale Gisquet-Verrier et Pr. Valérie Doyere pour leur travail de relecture impressionnant sur mon premier article. Vos remarques ont permis

l'évolution de l'article vers un niveau scientifique supérieur. J'ai pu, grâce à vous, prendre du recul sur les résultats et aller plus loin dans ma réflexion.

Je veux remercier toute mon équipe de l'IRBA, sans qui cette thèse n'aurait pu être meilleure. J'ai eu, je pense, la chance d'être accueillie dans une équipe chaleureuse, toujours à l'écoute, et remplie de personnes passionnées par leur métier. Vous m'avez tous conforté dans mon choix de carrière professionnelle et permis de me surpasser tous les jours un peu plus. J'étais heureuse de vous retrouver tous les matins et les tracas de laboratoire devenaient minimes grâce à vous et vos conseils ! je remercie Marie-Hélène Ferrer, cheffe de l'unité *Neurophysiologie du Stress* pour sa joie de vivre sans faille et son aide pour l'après-thèse. Je dis MERCI à Brigitte et Catherine : la phobique des tâches administratives que je suis n'aurait jamais pu y arriver sans vous et je vous dis pardon pour mes retards à répétition ! MERCI à Sandrine et Cécile pour leur joie de vivre au quotidien. MERCI à Mathieu, je suis une experte de la chirurgie grâce à toi ! MERCI à Julien pour ta gentillesse et ton calme à toute épreuve ! MERCI MERCI à Betty, sans qui nos rendez-vous à l'animalerie n'auraient pas eu la même saveur ! Ton sourire et ta gentillesse au quotidien sont précieux ! Tes conseils et remarques durant les manip m'ont permis de pratiquer ces travaux sans jamais en oublier l'animal. J'ai énormément appris à tes côtés. MERCI à Romain pour sa relecture précieuse de mon manuscrit et pour nos échanges (scientifiques et parfois moins) en salle café ! MERCI à Damien pour sa gentillesse et son aide précieuse dans l'analyse du sommeil. Merci d'avoir pris de ton temps précieux et t'être rendu toujours disponible lorsque l'algorithme faisait des caprices. MERCI à Michael pour sa rigueur scientifique et gentillesse. Tes remarques, toujours pleines de bons sens et tes questions toujours perspicaces m'ont permis d'améliorer ma rigueur scientifique. MERCI à Anaïs pour ta bonne humeur au quotidien et tes conseils toujours avisés. MERCI à Célia, nos rendez-vous mensuels dans ma voiture et nos échanges entre chez nous et l'IRBA vont énormément me manquer. Merci pour toutes nos conversations qui m'ont toujours allégé l'esprit (et les épaules !).

Et enfin, enfin, MERCI MERCI MERCI à Frédéric, mon directeur de thèse. Merci de m'avoir fait confiance sur ce projet qui te tenait à cœur et de m'avoir permis d'y apporter ma petite touche colorée ! J'ai énormément appris à tes côtés et je ressors de ce voyage les valises pleines de bons souvenirs, aussi bien scientifiques que personnels. J'ai eu la chance de faire équipe avec une personne passionnée par son métier et son sujet de recherche et qui surtout aime transmettre cette passion pour la recherche. Grâce à toi, j'ai pu me sentir parfaitement à l'aise, même si cela a mis du temps, dans mon rôle de doctorant et ta confiance en moi m'a permis de prendre en assurance dans mes choix (même si je sais que j'ai encore du travail à faire sur ce point-là !). Je pourrais écrire encore une page mais je vais essayer d'être synthétique, comme on nous le demande dans la recherche : MERCI !

Je voudrais dire MERCI à ma famille qui a toujours eu une confiance en moi inébranlable. J'ai une chance inouïe de vous avoir à mes côtés. Ma vie ne serait pas aussi colorée sans vous ! MERCI à ma maman qui a toujours tout sacrifié pour nous mettre en premier plan. Tu es mon roc et ma fierté

depuis toujours ! MERCI d'être là au quotidien, merci pour ton soutien infaillible. MERCI à ma petite sœur, mon opposée mais aussi mon autre, je suis heureuse de t'avoir pour petite sœur et ta foi en mon travail (même si tu ne comprends pas toujours tout, toi la littéraire) m'a permis de toujours regarder mon objectif sans flancher. MERCI à ma petite mamie et mon papi, qui ont toujours eu le petit mot réconfortant, le petit mot juste pour me rappeler que malgré la distance, ils sont toujours là. MERCI à ma meilleur amie, Cyrielle, ma grande sœur de cœur. Tu as toujours été un exemple pour moi et ta fierté quand tu parles de ton travail me montre toujours le chemin à suivre. MERCI Papa et Francky pour votre présence, parfois à distance, dans ma vie. Nos weekends chez vous ont toujours été mes moments d'évasion pendant cette thèse. Merci à mes futurs beaux-parents de m'avoir accueilli à bras ouvert dans votre maison et bientôt dans votre famille !

Et Enfin, à mon amour, mon futur mari, MERCI. Merci Mallory pour ta confiance incontestée en moi et en nous. Surtout MERCI pour ta patience depuis notre rencontre durant ma première année de master. Merci d'avoir toujours fait en sorte que mes pensées soient plus légères en rentrant à la maison. Merci pour tout l'amour que tu me donnes au quotidien. Ma thèse n'aurait pu mieux se passer sans ta présence à mes côtés. Je t'aime.

RÉSUMÉ

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est un trouble mental qui affecte certaines personnes exposées à un stress de forte intensité. **L'hétérogénéité d'expression des différents symptômes** pourrait expliquer l'absence de traitement efficace et/ou la rechute des patients. Ces sous-types de symptômes sont associés à des activités cérébrales spécifiques, leur meilleure compréhension semble alors cruciale pour la recherche de traitements plus personnalisés et donc plus efficaces. Dans ce contexte, le comportement de souris non consanguines a été évalué par plusieurs tests pendant 28 jours après avoir reçu deux chocs électriques de forte intensité.

Une **analyse des profils comportementaux** en deux étapes a permis de révéler trois phénotypes chez les animaux exposés au stress de forte intensité. La première étape, basée sur un **score composite** des comportements de type anxiété généralisée, a permis de dissocier les animaux résilients et susceptibles ainsi que d'établir un score de sévérité des altérations comportementales. La seconde étape, axée sur les **comportements de défense persistants** lors de différentes réexpositions à des stimuli associés aux chocs électriques, a permis d'identifier deux phénotypes comportementaux chez les animaux susceptibles : les immobiles et les fuyants. L'analyse de l'expression cellulaire de la protéine Fos a mis en évidence des activations cellulaires distinctes au niveau de l'amygdale et de la substance grise périaqueducale. Plus précisément, la **sévérité des altérations comportementales de type TSPT est corrélée positivement à l'activation de l'amygdale droite et les phénotypes susceptibles sont associés à des activations différentes le long de l'axe antéropostérieur de la substance grise périaqueducale.**

Les analyses de sommeil mettent également en évidence des différences entre les trois phénotypes d'animaux. En particulier, **le sommeil paradoxal semble être un marqueur de résilience post-exposition mais également un indicateur de susceptibilité au développement de la pathologie avant exposition.**

En conclusion, en montrant des activations cérébrales distinctes et des effets différentiels sur le sommeil dans les trois phénotypes d'animaux, cette étude montre **l'importance d'analyser les profils comportementaux chez la souris.** Le raffinement des méthodes d'analyses de ce type devrait renforcer la validité translationnelle du modèle de TSPT, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour des traitements plus personnalisés.

*« Je vois le monde à travers le filtre de mes émotions, quelle que soit leur force.
Le filtre est toujours là, le monde aussi. »*

Esther ROCHON [romancière fantastique québécoise]

*« Se souvenir, c'est aussi inventer. La mémoire est l'art magique de la
composition »*

*Hélène GRIMAUD [pianiste et écrivaine française], Variations sauvages
(2003)*

*« Je ne sais pas qui a dit que seuls les morts voient la fin de la guerre. J'ai vu la
fin de la guerre, mais la question reste à savoir si je pourrais à nouveau
vivre. »*

Tobey Maguire, Brothers (2009), écrit par Jim SHERIDAN [Film]

Emotion*

[Nom féminin]

1. Trouble subit, agitation passagère causés par un sentiment vif de peur, de surprise ; de joie, etc. Synonymes : émoi, exaltation, fièvre.
2. Réaction affective transitoire d'assez grande intensité, habituellement provoquée par une stimulation venue de l'environnement. Synonymes : commotion, ébranlement, saisissement, secousse.

Mémoire*

[Nom féminin]

1. Activité biologique et psychique qui permet d'emmagasiner, de conserver et de restituer des informations.
2. Cette fonction, considérée comme un lieu abstrait où viennent s'inscrire les notions, les faits.
3. Aptitude à se souvenir en particulier de certaines choses dans un domaine donné. Antonyme : oubli.
4. Image mentale conservées de faits passés. Synonymes : réminiscence, souvenir.
5. Ensemble des faits passé qui reste dans le souvenir des hommes, d'un groupe.

Sommeil*

[Nom masculin]

1. État physiologique périodique de l'organisme (notamment du système nerveux) pendant lequel la vigilance est suspendue et la réactivité aux stimulations amoindrie. Antonymes : éveil, réveil, veille.
2. Besoin de dormir. Synonymes : assoupissement, somme, somnolence.

Stress*

[Nom masculin]

1. État réactionnel de l'organisme soumis à une agression brusque.

Traumatisme*

[Nom masculin]

1. Ensemble des lésions locales intéressant les tissus et les organes provoquées par un agent extérieur ; troubles généraux qui en résultent. Abréviations : trauma.
2. Action violente provoquant des lésions violentes.

* Larousse. (s. d.). Dans Dictionnaire en ligne. Consulté le 24 Juillet 2023.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACRONYME	NOM COMPLET
ACTH	Hormone adrénocorticotrope
AMG	Amygdale
APO	Aire préoptique
ATP	Adénosine triphosphate
BA	Noyau basoantérieur de l'amygdale
BLA	Complexe basolatérale de l'amygdale
CeA	Complexe centrale de l'amygdale
CeL	Noyau centro-latéral de l'amygdale
CeM	Noyau centro-médial de l'amygdale
cFOS	Protéine FOS
cFOS+	Marqué(e) positivement par la protéine cFOS
CRF	<i>Corticotrophin-releasing factor</i> , pour facteur de libération de l'hormone corticotrope
FS-Esc	Animaux susceptibles de phénotype comportemental de type fuite (<i>escaping</i>)
FS-Frz	Animaux susceptibles de phénotype comportemental de type immobilité (<i>freezing</i>)
FS-Res	Animaux résilients
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
IRSN	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
LA	Noyau latéral de l'amygdale
LC	<i>Locus Coeruleus</i>
LDT	Tegmentum latéral dorsal
MnPO	Noyau préoptique médian
NA	Noradrénaline
No-FS	Animaux contrôles non stressés
NPV	Noyau paraventriculaire de l'hypothalamus
NSC	Noyau suprachiasmatique
PAG	Substance grise périaqueducule du tronc cérébral
PFC	Cortex préfrontal
PGO	Aire ponto-géniculo-occipitale
PKC-d	Protéine kinase C de type δ
PPT	Tegmentum pédonculo-pontin
SL	Sommeil lent
SL 1/2/3	Sommeil lent de stade 1/2/3
SLD	Noyau sublatérodorsal
SOM	Protéine Somatostatine
SP	Sommeil paradoxal
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
TMN	Noyaux tubéromammillaires

TABLE DES MATIÈRES

<i>Remerciements</i>	3
<i>Résumé</i>	7
<i>Liste des abréviations</i>	11
<i>Table des matières</i>	12
<i>Liste des publications</i>	17
<i>Table des figures</i>	18
<i>Préambule</i>	21
CADRE THÉORIQUE	23
I. <i>Physiologie du stress et du sommeil</i>	24
A. <i>La réponse de stress</i>	24
A.2. Phase d’alarme (activation des systèmes) et mobilisation des ressources de l’organismes	26
A.3. Phase de résistance : régulation de la réponse de stress	41
B. <i>Le sommeil</i>	45
B.1. États de vigilances et oscillations cérébrales	47
B.2. Structures cérébrales associées aux états de vigilance.....	53
B.3. Régulations des états de vigilances, variabilité interindividuelle.....	62
B.4. Sommeil et fonctions cognitives d’intérêt	66
C. <i>Interaction Stress et sommeil</i>	73
C.1. Effet du stress sur le sommeil : notion de réactivité au sommeil.....	73
C.2. Effet du sommeil sur le stress : notion de privation de sommeil	76
II. <i>Le trouble de stress post-traumatique, quand l’agent stressant dépasse les capacités d’adaptation</i>	78
A. <i>Caractéristiques du trouble de stress post-traumatique</i>	78
A.1. Diagnostic et épidémiologie.....	79
A.2. Caractéristiques neurobiologiques.....	83
A.3. Altérations du sommeil au sein du TSPT : une relation bidirectionnelle	85
A.4. Comorbidités du trouble de stress post-traumatique.....	89
B. <i>Traitements actuels du TSPT et des altérations de sommeil associées</i>	92
B.1. Traitements majeurs du trouble de stress post-traumatique.....	92
B.2. Cas des traitements des altérations de sommeil induites par un traumatisme.....	95
III. <i>Expressions hétérogènes du trouble de stress post-traumatique</i>	98
A. <i>Nouveaux diagnostics et sous-types de TSPT chez l’humain</i>	98

B.	Importance des modèles animaux du TSPT	101
B.1.	Le stress prolongé intense	101
B.2.	L'exposition à des odeurs de prédateurs	102
B.3.	Immersion sous l'eau	102
B.4.	Le modèle de notre étude : les chocs électriques	103
B.5.	Importances des indices de rappels	104
C.	Objectifs de la thèse	105
C.1.	Objectifs des travaux de cette thèse	105
C.2.	Organisation du manuscrit	106
 CHAPITRE 1 : L'analyse du profilage comportemental dans un modèle murin de stress post-traumatique révèle des activations cérébrales spécifiques..... 107		
A.	Abstract.....	109
B.	Introduction	109
C.	Materials and methods	112
C.1.	Animal care and use.....	112
C.2.	Stress exposure: foot-shocks (FS, Day 0)	113
C.3.	Behavioral procedures	114
C.4.	Parameters to determine the composite score of anxiety-like generalization	117
C.5.	Cellular analysis.....	120
C.6.	Statistical analysis	122
D.	Results	122
D.1.	A 2-step behavioral profiling analysis highlighted three phenotypes in foot-shocked mice. 122	
D.2.	The 2-step classification of FS mice revealed different cellular activity in FS-associated brain structures	126
E.	Discussion	132
F.	Résultats complémentaires : Hétérogénéité d'expressions des altérations comportementales	141
F.1.	Altérations comportementales de type anxiété : EPM, Figure 21A.....	141
F.2.	Hypervigilance : test de sursaut, Figure 21B.....	141
 CHAPITRE 2 : Les altérations hypniques après une exposition à un stress intense : évidences chez l'humain et l'animal..... 145		
Partie 1 ~ Insomnies chroniques idiopathiques : et si les patients souffraient d'un TSPT ?..... 147		
I.	Préambule	149

II. Article.....	151
III. Discussion.....	158
Partie 2 ~ Des profils comportementaux distincts chez des souris exposées à un stress de forte intensité révèlent des altérations hypniques spécifiques.....	161
I. Préambule.....	162
II. Matériels et méthodes.....	164
A. Animaux et hébergement.....	165
B. Chirurgie et implantation des électrodes EEG/EMG.....	165
C. Enregistrements du sommeil (Baseline, J14).....	166
C.1. Système d'enregistrement.....	166
C.2. Habituation et jour d'enregistrement.....	166
D. Analyses de sommeil.....	167
D.1. Analyses polysomnographiques.....	167
D.2. Analyses spectrales de l'EEG.....	168
E. Analyses statistiques.....	168
III. Résultats.....	169
A. Analyses polysomnographiques.....	169
A.1. Analyse quantitative du sommeil.....	169
A.2. Analyse qualitative du sommeil :.....	179
B. Corrélations entre l'architecture du sommeil et phénotypes comportementaux.....	187
IV. Résumé des principaux résultats de sommeil (Tableau 2) :.....	190
V. Discussion.....	192
A. Le sommeil des souris contrôles (No-FS).....	192
B. Sommeil des souris résilientes.....	193
C. Sommeil des souris susceptibles immobiles et fuyantes.....	196
D. Rôle du sommeil dans l'émergence des altérations comportementales après l'exposition à un stress intense.....	198
DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES.....	201
I. Rappels des principaux résultats sous forme graphique.....	203

II. Hétérogénéités comportementales et neurobiologiques des souris exposées à un stress de forte intensité.....	206
A. Expressions comportementales distinctes chez les souris exposées : mise en évidence d'animaux susceptibles et résilients.....	206
A.1. Caractéristiques du modèle choisi : exposition aux chocs électriques	206
A.2. Importance du raffinement des méthodes d'analyses : prise en compte de la variabilité interindividuelle et intra-groupes en deux étapes.....	216
B. Mise en évidence de profils d'activation cellulaire distincts entre phénotypes	228
C. Des profils de sommeil distincts en fonction des phénotypes.....	233
C.1. Données polysomnographiques : distinction des souris résilientes et susceptibles immobiles	233
C.2. Données qualitatives du sommeil : distinction des souris résilientes et susceptibles fuyantes.	239
References.....	243

LISTE DES PUBLICATIONS

Publications écrites

1. **Lardant E**, Vialatte F, Ramdani C, Chauveau F, Gauriau C, Storms L, et al. Chronic insomnia: are patients also suffering from PTSD symptoms? *Front Sleep*. 2023 Sep 6;2:1207232.
2. D'Oliveira da Silva F, Robert C, **Lardant E**, Pizzano C, Bruchas M, Guiard B, Chauveau F, Mouledous L. Targeting Nociceptin/Orphanin FQ receptor to rescue cognitive symptoms in a mouse endocrine model of chronic stress. *Mol Psych* (accepté le 20 Novembre 2023)
3. Chauveau F, Claverie D, **Lardant E**, Varin C, Hardy E, Walter A, et al. Neuropeptide S promotes wakefulness through the inhibition of sleep-promoting ventrolateral preoptic nucleus neurons. *Sleep*. 2020;43(1).
4. **Lardant E**, Thomasson B, Pialoux L, Gervy C, Chauveau F. Behavioral profiling analysis in a mouse model of PTSD reveals specific brain activations (soumission à *Transl.Psychiatry* en cours).
5. **Lardant E**, Claverie D, Thomasson B, Lozac'h K, Charbonnier D, Chauveau F. Neuropeptide S: a new target for sleep alterations caused by intense stress? (en préparation)
6. **Lardant E**, Kelemen O., Claverie D, Thomasson B, Lozac'h K, Charbonnier D, Chauveau F. Resilience in a mouse model of PTSD is predicted by behavioral and neurobiological sleep markers (en préparation)

Publications orales

1. Neuropeptide S: a new target for sleep alterations caused by intense stress? Society for Neurosciences annual international congress, 2022. **Lardant E***, Claverie D, Thomasson B, Lozac'h K, Charbonnier D, Chauveau F.
2. L'insomnie Chronique : Expression masquée du Trouble de Stress Post-Traumatique ? *L'Encéphale*, 2020. **Lardant E***, Chauveau F, Vialatte F, Ramdani C, Gauriau C, Elbaz M, Trousselard M, Léger D.

TABLE DES FIGURES

CADRE THÉORIQUE

FIGURE 1: THÉORIE DU SYNDROME GÉNÉRAL D'ADAPTATION, ADAPTÉ DE HANS SELYE EN 1957.	26
FIGURE 2: MODÈLE TRANSACTIONNEL DU STRESS, DÉCRIT PAR LAZARUS ET FOLKMAN EN 1985.....	28
FIGURE 3: LES PREMIERS ACTEURS DE LA RÉPONSE DE STRESS.....	33
FIGURE 4: SUBDIVISIONS ANATOMO-FONCTIONNELLES DE L'AMYDALE ET DE LA SUBSTANCE GRISE PÉRIQUÉDUCALE.	37
FIGURE 5 : LE SOMMEIL CHEZ L'HUMAIN ET CHEZ LA SOURIS DE LABORATOIRE.	49
FIGURE 6: STRUCTURES CÉRÉBRALES IMPLIQUÉES DANS LA RÉGULATION DES ÉTATS DE VIGILANCE.	54
FIGURE 7: ALTÉRATIONS NEUROBIOLOGIQUES DU TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE.	85
FIGURE 8: HÉTÉROGÉNÉITÉ D'EXPRESSION DES SYMPTÔMES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE.....	99

CHAPITRE 1

FIGURE 9: EXPERIMENTAL PROCEDURE.....	113
FIGURE 10: FIRST STEP OF PROFILING BEHAVIORAL ANALYSIS: CHARACTERIZATION OF RESILIENT AND GENERALIZED ANXIETY-LIKE PHENOTYPE MICE.....	119
FIGURE 11: SECOND STEP OF PROFILING BEHAVIORAL ANALYSIS AND CHARACTERIZATION OF TWO PROFILES AMONG GENERALIZED ANXIETY PHENOTYPE MICE THROUGH THEIR DEFENSIVE BEHAVIOR.....	120
FIGURE 12: PERCENTAGE OF FREEZING AND ESCAPING DURING FOOT-SHOCK-ASSOCIATED AND NEW/NEUTRAL OBJECT OR CONTEXT EXPOSURES.	124
FIGURE 13: CELLULAR ACTIVATION OF PVN AND LC AFTER FULL FS-ASSOCIATED CONTEXT RE-EXPOSURE.	127
FIGURE 14: CELLULAR ACTIVATION OF RIGHT AMG NUCLEI AFTER FULL FS-ASSOCIATED CONTEXT REEXPOSURE.....	128
FIGURE 15: CELLULAR ACTIVATION OF ANTERIOR AND POSTERIOR PAG AFTER FS-ASSOCIATED CONTEXT RE-EXPOSURE.	131
FIGURE 17 (SUPPLEMENTARY DATA): STATISTICAL CHARACTERISTICS OF UPPER AND LOWER LIMITS FOR SCORE ASSESSMENT.	135
FIGURE 18 (SUPPLEMENTARY DATA): FOOTSHOCKS-INDUCED SPECIFIC BEHAVIORS INTO FS MICE.....	138
FIGURE 19 (SUPPLEMENTARY DATA): SPEARMAN CORRELATIONS BETWEEN ANTERIOR OR POSTERIOR vPAG CELLULAR ACTIVITIES WITH THE PERCENTAGE OF TIME SPENT FREEZING OR THE PERCENTAGE OF TIME SPENT ESCAPING.....	139
FIGURE 20 (SUPPLEMENTARY DATA): ANXIETY-LIKE BEHAVIOR OF MICE IN THE OPEN FIELD (BEFORE THE STRESS EXPOSURE).....	140
FIGURE 21: COMPORTEMENTS NON ASSOCIÉS AUX CHOCS ÉLECTRIQUES EN FONCTION DES TROIS PHÉNOTYPES.	142

CHAPITRE 2

FIGURE 22: PROCÉDURE EXPÉRIMENTALE.....	164
FIGURE 23: EFFET DU STRESS SUR LE SOMMEIL SUR LES 24 HEURES D'ENREGISTREMENTS.....	169
FIGURE 24: RATIOS DES POURCENTAGES DE TEMPS PASSÉ DANS CHAQUE STADE DE SOMMEIL SUR 24 HEURES À J14 COMPARATIVEMENT À LA BASELINE.	172
FIGURE 25: RATIO DES NOMBRES TOTAUX DES ÉPISODES DANS CHAQUE STADE DE SOMMEIL SUR 24 HEURES J14 SUR BASELINE.	175
FIGURE 26: RATIO DES TEMPS MOYENS DES ÉPISODES DANS CHAQUE STADE DE SOMMEIL SUR 24 HEURES J14 SUR BASELINE.....	177
FIGURE 27: LES POURCENTAGES DE TRANSITION D'UN ÉTAT DE VIGILANCE À L'AUTRE DE CHAQUE PHÉNOTYPE AVANT ET 14 JOURS APRÈS LES CHOCS ÉLECTRIQUES.....	180
FIGURE 28 : EFFETS DES CHOCS ÉLECTRIQUES SUR LES OSCILLATIONS DE L'ENREGISTREMENT ÉLECTRO ENCÉPHALIQUE CHEZ LES ANIMAUX RÉSILIENS ET SUSCEPTIBLES, LORS DE LA PHASE D'INACTIVITÉ ET D'ACTIVITÉ DE L'ANIMAL.	185
FIGURE 29: CORRÉLATION EN LE TEMPS PASSÉS EN STADE DE SOMMEIL À J14 ET LE COMPORTEMENT DES ANIMAUX EXPOSÉS.	187
FIGURE 30: CORRÉLATION ENTRE LE TEMPS DE SOMMEIL PARADOXAL SUR 24 HEURES AVANT ET 14 JOURS APRÈS L'EXPOSITION AUX CHOCS ÉLECTRIQUES ET LA SÉVÉRITÉ DES ALTÉRATIONS COMPORTEMENTALES DES SOURIS EXPOSÉES.	188
FIGURE 31: RÉSUMÉ GRAPHIQUE DE LA THÈSE.....	205

PRÉAMBULE

L'histoire de la médecine des traumatismes psychiques remonte à l'Antiquité, bien que la compréhension moderne de ce domaine ait émergé plus récemment. Les premières traces remontent aux écrits d'Hippocrate, le père de la médecine grecque, qui reconnaissait l'influence de facteurs psychologiques sur la santé physique. Cependant, la véritable avancée dans la compréhension des traumatismes psychiques a été entravée pendant des siècles par des conceptions limitées de la maladie mentale.

Au Moyen Âge, les troubles mentaux étaient souvent interprétés comme des manifestations de la possession démoniaque, et les traitements étaient imprégnés de croyances religieuses. Ce n'est qu'à la Renaissance que la perspective médicale sur les troubles mentaux a commencé à évoluer. Philippe Pinel, un médecin français du XVIIIe siècle, a joué un rôle crucial en rejetant les pratiques brutales d'enfermement des patients psychiatriques et en plaidant pour une approche plus humaniste. Le XIXe siècle a vu l'émergence de la psychiatrie comme discipline distincte, avec des pionniers tels que Sigmund Freud qui ont jeté les bases de la psychanalyse. Freud a souligné l'importance des expériences infantiles dans la formation de la psyché, jetant ainsi les bases de la compréhension des traumatismes psychiques. Cependant, ses théories ont également suscité des débats et des critiques. Au cours du XXe siècle, les guerres mondiales ont mis en lumière les effets dévastateurs des traumatismes psychiques. La Première Guerre mondiale a été le premier conflit où le terme "traumatisme de guerre" a été largement utilisé. Les psychiatres ont été confrontés à un grand nombre de soldats souffrant de troubles de stress post-traumatique (TSPT), mais les approches thérapeutiques étaient encore limitées.

La Seconde Guerre mondiale a été un tournant majeur dans l'histoire de la médecine des traumatismes psychiques. Les observations cliniques ont conduit à une meilleure compréhension du TSPT, et des traitements, tels que la psychothérapie, ont commencé à être appliqués. Les travaux de pionniers comme Donald Winnicott et Anna Freud ont élargi la portée de la psychanalyse pour inclure les enfants victimes de traumatismes. Les décennies suivantes ont vu l'évolution des approches thérapeutiques,

avec l'introduction de médicaments psychotropes dans les années 1950 et le développement de thérapies cognitivo-comportementales dans les années 1960. Les recherches sur les traumatismes psychiques se sont également intensifiées, alimentant la compréhension des mécanismes neurobiologiques sous-jacents.

Les années 1980 ont marqué un intérêt croissant pour les traumatismes liés à des événements spécifiques, tels que les catastrophes naturelles, les agressions sexuelles et les accidents. Les professionnels de la santé mentale ont reconnu la diversité des expériences traumatiques et ont adapté les approches de traitement en conséquence.

Le nouveau millénaire a été marqué par une plus grande sensibilisation aux traumatismes psychiques dans la société en général. Les avancées technologiques ont permis une meilleure visualisation du cerveau, ouvrant la voie à des recherches approfondies sur les bases neurobiologiques des traumatismes. Les approches intégratives, combinant la pharmacothérapie, la psychothérapie et d'autres modalités de traitement, sont devenues courantes. Aujourd'hui, la médecine des traumatismes psychiques est un domaine multidisciplinaire en constante évolution. Les recherches continuent à approfondir notre compréhension des mécanismes sous-jacents, tandis que les professionnels de la santé mentale mettent en œuvre des approches individualisées pour répondre aux besoins variés des personnes touchées. L'histoire de cette discipline reflète la progression de la société dans la reconnaissance et la prise en charge des effets dévastateurs des traumatismes psychiques sur la santé mentale.

Les avancées précliniques ont permis des avancées majeures dans la compréhension des circuits neuronaux sous-jacents de la réponse de stress, de la mémoire aversive et de la régulation émotionnelle. La recherche est en constante évolution et apporte toujours plus de réponse sur les maladies psychiatriques. La première volonté des chercheurs est d'apporter une plus-value translationnelle au modèle animal de ces pathologies humaines. Cette volonté se manifeste par une optimisation constante à la fois de protocoles et des méthodes d'analyses. Les TSPT, comme la majorité des pathologies psychiatriques, est complexe à modéliser car elle englobe un grand nombre de symptômes. L'observation et la qualification des altérations comportementales chez l'animal de laboratoire correspondantes aux symptômes chez l'homme sont l'un des enjeux majeurs de la recherche préclinique

CADRE THÉORIQUE

I. **PHYSIOLOGIE DU STRESS ET DU SOMMEIL**

A. **La réponse de stress**

A.1.a. Définitions et fonctions de la réponse du stress

La notion de stress englobe de nombreuses définitions et plusieurs concepts complexes. En effet, le stress est perçu par la société comme une émotion vive et négative, avec des effets néfastes sur le corps. Le stress est un mot associé à une mauvaise qualité de vie et synonyme de maladies graves telles que les problèmes cardiovasculaires, le diabète et les cancers (Dai et al. 2020; K. Sharma et al. 2022; Steptoe and Kivimäki 2012). Trois notions sont souvent confondues : les agents stressants, la réponse de stress et la réponse comportementale. Ces dernières sont temporellement liées mais possèdent des caractéristiques propres à chacune.

L'**agent stressant** représente un stimulus, intrinsèque (exemple : augmentation de l'activité cardiaque pendant une séance de sport) ou extrinsèque (exemple : lésion cutanée), qui menace l'intégrité physiologique ou psychologique d'un individu, en venant déplacer la valeur d'équilibre d'un ou plusieurs systèmes. Tout stimulus est considéré comme stressant s'il active **une réponse de stress**, indépendamment de sa nature, son intensité et sa durée. La réponse de stress représente l'ensemble des réactions physiologiques, émotionnelles et cognitives de l'individu permettant la mise en place d'une **réponse comportementale spécifique**.

Ces notions partagent tout de même un facteur commun : l'**adaptation**. Le premier rôle évolutif de la réponse de stress est la survie d'un individu dans son environnement. Si la réponse de stress et la résultante comportementale aboutissent à la survie de l'individu, le comportement est défini comme adapté. En revanche, si les comportements induits par l'agent stressant engendrent une incapacité de l'individu à vivre en harmonie dans son environnement, on parle alors de réponse de stress inadapté. L'**homéostasie** est une notion définie pour la première fois par Claude Bernard en 1878 et est la base de l'adaptation. Elle est considérée en biologie et en science des systèmes comme l'ensemble des processus de régulation physiologique de l'organisme afin de maintenir l'équilibre d'un système. Cet équilibre est propre à chaque système considéré (circulation sanguine, concentration ionique, température...) et est maintenue autour d'une valeur optimale pour l'organisme.

En reprenant le concept d'homéostasie, Hans Selye a introduit pour la première fois la théorie du **syndrome générale d'adaptation** (*Figure 1*) ainsi que le terme « stress » en 1956 (Selye 1950, 1956). Il s'agit des phénomènes non spécifiques provoqués par une exposition soudaine de l'organisme à un facteur nocif. L'exposition se compose de la réponse induite par l'agent stressant de manière directe, le choc, (tachycardie, baisse du tonus musculaire) et du retour à l'état de base, le contre choc (l'organisme se ressaisit) puis met en jeu des moyens de défenses actives. Ses recherches ont mis en évidence le rôle majeur du système neuroendocrinien, gouverné par les interactions réciproques de l'hypothalamus (centre intégrateur et neuronal de la régulation des processus métaboliques), l'hypophyse (glande neuro-hormonale régulant la sécrétion hormonale d'autres structures et d'autres organes) et les glandes surrénales (jouant un rôle essentiel dans le contrôle de la tension artérielle) : l'axe **hypothalamo-hypophyso-surrénalien**. Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (NPV) est le premier acteur de la réponse endocrinienne du stress (Leistner and Menke, 2020). Hans Selye décrit trois grandes étapes dans la réponse de stress (Selye 1974, 1985), à savoir 1) une **phase d'alarme** qui est l'activation des différents systèmes physiologiques, 2) une **phase de résistance** qui englobe les réactions physiologiques, cognitives et comportementales exécutées dans le but de revenir à l'équilibre et enfin 3) une **phase d'épuisement** qui intervient en cas d'une exposition prolongée à un agent stressant ou en cas d'exposition à un agent stressant dépassant les capacités d'adaptation de l'individu. En condition optimale, lorsque les ressources demandées sont suffisantes, la réponse de stress permet l'expression d'une réponse spécifique optimale, adaptée à la situation. La phase de résistance permet un retour à l'équilibre basale des systèmes, on parle alors d'eustress. En revanche, si les ressources demandées à l'organisme pour restaurer l'homéostasie sont supérieures aux ressources de l'individu, l'organisme subit une **fragilisation/un épuisement**. La réponse de stress est mal adaptée et inefficace, on parle alors de distress, à la base des pathologies liées au stress.

La réponse de l'organisme face à un agent stressant est complexe car elle résulte de la combinaison de plusieurs processus physiologiques et psychologiques. Pour une plus simple compréhension, la réponse de stress et les processus associés seront décrits par la suite en suivant les trois phases énumérées par le modèle de Selye. La phase d'épuisement est le cœur de cette thèse et sera explicitée dans la deuxième grande partie de l'introduction, avec le cas d'un agent stressant de forte intensité et inévitable, résultant dans le développement du trouble de stress post-traumatique.

A.2. Phase d'alarme (activation des systèmes) et mobilisation des ressources de l'organismes

Bien que le concept de Hans Selye fût novateur, sa vision de la réponse de stress reste réductionniste car elle omet les aspects cognitifs. Dans les années 1960-1970, de nouvelles théories et concepts ont montré l'importance des processus cognitifs dans la régulation de la réponse de stress. Les différentes étapes de la réponse de stress : la perception de l'agent stressant jusqu'à la détection/intégration du type de l'agent par le système nerveux et sa mémorisation.

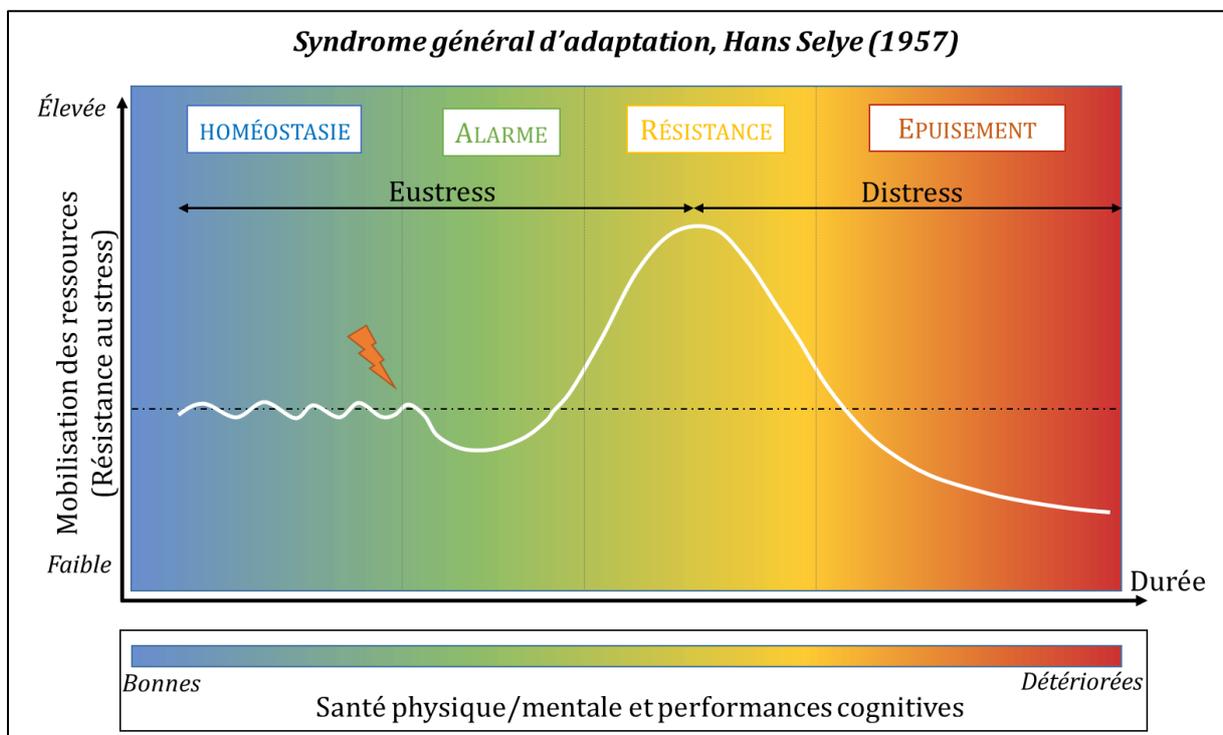


Figure 1: Théorie du syndrome général d'adaptation, adapté de Hans Selye en 1957. La réponse de stress correspond aux processus physiologiques cognitifs et comportementaux de l'organisme pour faire face au déséquilibre homéostatique causé par un agent stressant.

Il existe deux grands types d'agents stressants qui entraînent l'activation du système nerveux mais ne nécessitent pas les mêmes temps de réponse de l'organisme : les **agents stressants physiologiques**, représentant une menace directe et factuelle de l'équilibre homéostatique (faim, soif, lésion cutanée) et les **agents stressants psychologiques** qui sont des **menaces indirectes et interprétées**.

A.2.a. Perception et anticipation de l'agent stressant

Tandis que les agents stressants physiologiques induisent des réactions hormonales et autonomes, les agents stressants psychologiques engendrent également des réponses cognitives (Godoy et al. 2018; Skoluda et al. 2015). La réponse cognitive est la résultante de processus de conditionnement (mémoire autobiographique, mémoire émotionnelle et évaluation cognitive) et de processus innés qui entraînent une réponse de stress sans atteinte de l'homéostasie. Ce dernier processus est considéré comme un phénomène d'**anticipation**. Ce contrôle cognitif est double car il permet la régulation de la réponse de stress, à la fois dans l'initiation mais aussi dans le retour à l'équilibre.

En 1984, Lazarus et Folkman (R. S. Lazarus and Folkman, 1984) proposent le modèle transactionnel du stress. En effet, ils postulent l'importance des états cognitifs (émotions) et le vécu des changements physiologiques dans la perception d'un stimulus stressant et l'expression de la réponse de stress. Ils décrivent ainsi la réponse de stress comme « un état psychologique issu de la perception d'un déséquilibre entre les attentes perçues et l'**autoévaluation** de ses propres capacités face aux exigences des contraintes ». Ce modèle propose deux stades d'auto-évaluation avant l'apparition de la réponse de stress et du ressenti (**Figure 2**). La phase primaire est une phase d'analyse de la situation : « Ai-je besoin de réagir à ce stimulus ? ». Ici, la pertinence de réagir à la situation est prise en compte dans le choix de réaction ou de non-réaction. Si la situation est bénéfique ou sans conséquence néfaste (par exemple, l'entente d'un bruit fracassant mais la reconnaissance de ce son comme étant un feu d'artifice), alors aucune raison de réagir. En revanche, si la situation est considérée comme à risque et néfaste (par exemple, l'entente d'un bruit fracassant et la reconnaissance d'un coup de feu), alors l'individu passe à la seconde phase. La phase secondaire est une phase d'analyse des ressources disponibles : « Suis-je dans la capacité de faire face à la situation ? ». Ici,

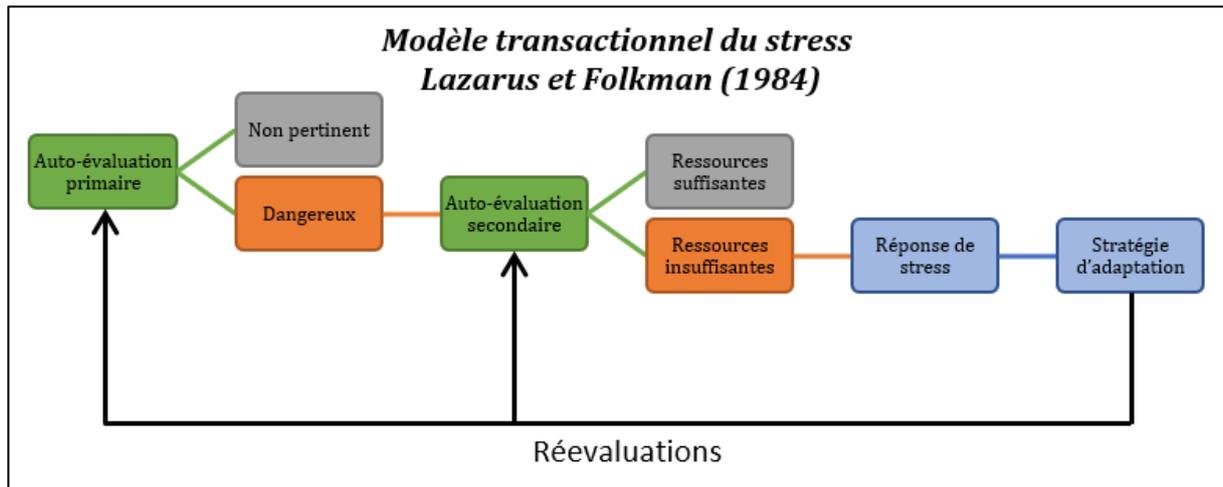


Figure 2: Modèle transactionnel du stress, décrit par Lazarus et Folkman en 1985.

l'individu examine la balance entre ressources demandées (dangerosité, risque, incertitude) et les ressources dont il dispose (possibilité de fuir, se cacher, état physique global). La réponse de stress se met en place afin de définir les stratégies d'adaptation à la situation.

L'évaluation cognitive de la situation ne peut se faire sans la prise en compte de l'état émotionnel de l'individu. Les travaux d'Arnold, dans les années 1960, ont permis de théoriser l'influence des émotions vécues sur les émotions ressenties à l'instant présent nommée **réaction émotionnelle**.

Le stress est souvent considéré dans la population comme une émotion à part entière. En effet, tout comme la notion de stress, les **émotions** sont complexes à définir. Les émotions sont définies comme des « réactions affectives transitoires d'assez grande intensité, habituellement provoquées par une stimulation venue de l'environnement. ». Cette définition ressemble d'ailleurs à celle du stress : « État réactionnel de l'organisme soumis à une agression brusque » (Dictionnaire Larousse, 2023).

D'après Ekman, il existe six émotions de base : la colère, la surprise, le dégoût, la joie, la peur et la tristesse (Ekman, 1993). Les émotions sont les réponses physiologiques et comportementales immédiates face à un stimulus environnemental perçu. Chaque émotion est définie par des réponses physiologiques et comportementales spécifiques : la joie se manifeste physiquement par un (sou)rire et physiologiquement par un relargage de sérotonine et de dopamine, mais aussi une augmentation de la fréquence cardiaque et respiratoire (Dfarhud, Malmir, and Khanahmadi 2014; Harrison, Kreibig, and Critchley 2013), tandis que la colère se

manifeste par une élévation de la voix mais également par une augmentation de la fréquence cardiaque et respiratoire, accompagnée d'une libération noradrénergique (Harrison, Kreibig, and Critchley 2013; F. Wang et al. 2020). D'autres émotions, liées aux contextes sociaux sont décrites, comme la honte, l'envie, l'amour ou l'empathie, mais aucun consensus n'existe sur le nombre d'émotions biologiquement admises.

La compréhension des fonctions des émotions a eu un tournant majeur avec les théories de James, Lange et Cannon, décrites entre la fin du XIX^{ème} siècle et le début du XX^{ème} siècle. La théorie de James (James, 1884) explicite un rôle périphérique et corporel des émotions. Elles sont la conséquence de la perception des changements de l'environnement. Le principal exemple de James est celle d'une rencontre avec un ours. La vue de l'ours (l'agent stressant) entraîne une réaction physiologique, la course, perçue comme un changement physiologique de l'organisme. La perception de ce changement provoque un sentiment de peur. La théorie de Lange est similaire à celle de James (Lange, 1885) mais ajoute une réponse émotionnelle neuronale, avec un centre « vasomoteur » dans les processus des émotions. Ils s'accordent tous les deux dans la spécificité des changements physiologiques propres à chaque émotion et dans l'importance d'un retour d'information de la part des viscères. En 1927, Cannon donne une théorie centrale et opposée à celles de James et de Lange. Selon lui, les viscères n'auraient aucun rôle dans le processus d'expression des émotions mais il décrit le **thalamus** comme étant le centre organisationnel des réactions émotionnelles. Le thalamus est en effet la structure cérébrale d'intégration des informations sensorielles et neuronales provenant de tout l'organisme et elle est considérée comme un relais d'information d'une structure cérébrale à une autre. Chaque émotion est associée à un ensemble fonctionnel de structures cérébrales distinctes.

Les recherches chez l'animal de Joseph LeDoux ont mis en évidence le rôle central de l'amygdale et du noyau accumbens dans la régulation des émotions (Rogan, Staubli, and LeDoux 1997), particulièrement de la peur.

Bien que différentes, ces trois théories mettent en avant que toute **émotion soit la conséquence d'une perception de changements physiologiques causés par un agent extérieur** (Cosnier, 1994). Il n'existe aucun consensus sur le nombre d'émotions existant. En effet, la notion « émotion » englobe un nombre important de termes. Le terme émotion vient du latin « *emovere* » signifiant mettre en mouvement et va

apparaître au début du XVI^{ème} siècle par le mot « *esmotion* » qui donne la base de la définition commune des émotions comme étant des « états de conscience complexes, brusques et temporaires, **accompagnés de signes physiologiques et comportementaux** ».

La réponse de stress et les émotions sont des concepts qui partagent les mêmes caractéristiques : Ils sont la conséquence immédiate de la perception d'un changement intrinsèque et/ou extrinsèque. Ils ont tous deux une fonction d'adaptation et l'exécution d'un comportement adapté entraîne une diminution de la réponse de stress/émotionnelle. Le stress et les émotions sont en réalité les deux faces d'une même pièce.

La perception des agents stressants et plus précisément la façon de quantifier cette perception a toujours été un enjeu scientifique majeur, même si l'évaluation cognitive de ces agents stressants dépend de facteurs sociodémographiques. La perception d'un stress est principalement étudiée à l'aide de l'échelle de stress perçu, mise en place par Cohen en 1983 (S. Cohen, Kamarck, and Mermelstein 1983). Cette méthode d'auto-évaluation permet l'obtention d'un **score composite global** à partir de plusieurs réponses à des questions générales, non centrées sur des expériences précises. Cette échelle, initialement composée de 14 rubriques, a été raffinée pour passer de 10 puis 4 rubriques (Lee 2012; Vallejo et al. 2018). Cette dernière version plus courte du questionnaire a été traduite et adaptée dans plusieurs pays. Une récente étude espagnole a comparé les scores obtenus dans la population et les a comparés aux scores d'autres pays européens, afin de trouver des facteurs discriminants. Parmi eux : 1) Le genre : des différences physiologiques et psychiques (R. Verma, Balhara, and Gupta 2011), 2) L'âge : la perception du stress tend à diminuer avec les années, résultats consistants avec les recherches de Cohen et Williamson (1988) et Wartigg et collègues (2013). Cette diminution de perception peut s'expliquer principalement par une diminution de la réactivité et des capacités physiques, mais également par une meilleure faculté à faire face à ces agents stressants due à l'accumulation d'évènements stressants tout au long de la vie (Johnson, Krahn, and Galambos 2023) ; 3) Le statut marital : un score plus faible est obtenu pour les personnes en couples comparativement aux personnes célibataires. En effet, vivre avec un partenaire a des effets bénéfiques (Esch and Stefano, 2005) aussi bien physiologiques (réactivité autonome réduite

(Schneiderman et al. 2011), relargage d'ocytocine lors d'un lien affectif), que psychiques (augmentation de l'activité de l'aire du tegmentum ventrale, structure clé dans les processus de motivation, chez des couples mariés depuis plus de 20 ans) (Acevedo et al. 2012), relargage de cortisol et 4) L'éducation, le statut professionnel et la classe salariale : L'étude montre que plus le statut socio-économique de l'individu est bas, plus le score de l'échelle de stress perçu est élevé. En effet plusieurs études ont montré l'impact du chômage et de faibles revenus sur la qualité de vie et donc sur le stress engendré (Frasquilho et al. 2016; Santiago, Wadsworth, and Stump 2011).

A.2.b. Activation des systèmes périphériques et centraux

Le **système nerveux** est le centre complexe intégrateur et de contrôle de l'organisme : il intègre les informations intrinsèques et extrinsèques de l'organisme et coordonne en permanence l'adaptation de l'organisme aux changements de l'environnement et de ses propres besoins. Il se décompose en deux entités anatomiques et fonctionnelles : le système nerveux central et le système nerveux périphérique.

Le **système nerveux central** est composé du cerveau et de la moelle épinière. Le cerveau est l'organe central du système nerveux et a pour rôle le traitement et l'intégration de l'information sensorielle ainsi que la coordination des réponses physiologiques et comportementales de tout l'organisme. La moelle épinière est composée de l'ensemble des nerfs formant le canal de communication entre le cerveau et le système nerveux périphérique en transmettant les signaux nerveux émis par chaque système. Le **système nerveux périphérique** est composé des nerfs qui se ramifient à partir de la moelle épinière et s'étendent vers toutes les parties du corps. Ils sont subdivisés en deux branches : le système nerveux somatique dirige les mouvements volontaires du corps et le système nerveux autonome contrôle les fonctions involontaires mais vitales du corps.

Le système sympathique adrénomédullaire

Les agents stressants physiologiques, de par leur nature directe et explicite, nécessitent une réaction immédiate de l'organisme. L'intégration de l'information sensorielle passe par le système sympathique adrénomédullaire, composé du système nerveux autonome et des glandes surrénales, qui permettent une réponse physiologique rapide (quelques secondes) mais de courte durée (**Figure 3**). En effet, l'activation du système nerveux autonome est le processus le plus rapide, il est alors considéré comme

une réponse réflexe. Il assure et régule les fonctions vitales de l'organisme (activité cardiovasculaire, respiratoire, viscérale et cérébrale) par son contrôle sur l'homéostasie. Il est formé par le cervelet, la moelle épinière et les nerfs périphériques innervant les organes. Le système nerveux autonome, quant à lui est divisé en deux voies fonctionnelles opposées : le système nerveux autonome (ortho)sympathique qui assure les réponses de survie et le système nerveux autonome parasympathique qui assure le repos de l'organisme. Le système sympathique projette vers le tronc cérébral et principalement vers les neurones noradrénergiques du **locus caeruleus (LC)**. Tout changement physiologique de l'homéostasie, tels que l'inflammation, la détresse respiratoire ou la perte de sang lors d'une lésion cutanée, est détecté par ce noyau du tronc cérébral qui va alors sécréter de la **noradrénaline**. Le LC projette vers les glandes surrénales médullaires et les fibres pré ganglionnaires de la moelle épinière, qui vont alors libérer des **catécholamines**, réciproquement de l'adrénaline et de la noradrénaline, dans la circulation sanguine. Ces catécholamines vont être réceptionnées *via* les membranes cellulaires des organes cibles (notamment les muscles, la peau, le système digestif, le cœur et les poumons). Cette première étape de la réponse physiologique du stress permet alors le maintien de l'organisme en alerte et prépare métaboliquement l'organisme à l'action avec une augmentation de l'activité cardiovasculaire (augmentation du rythme cardiaque, vasodilatation de la circulation sanguine viscérales au profit d'une vasoconstriction de la circulation sanguine musculaire et cérébrale), respiratoire et métabolique (augmentation de la concentration sanguine en glucose via la glycogénèse et gluconéogénèse).

Après la réponse réflexe physiologique de l'organisme, vient la réponse hormonale, plus lente (2-3 minutes) mais plus stable dans le temps, médiée principalement par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

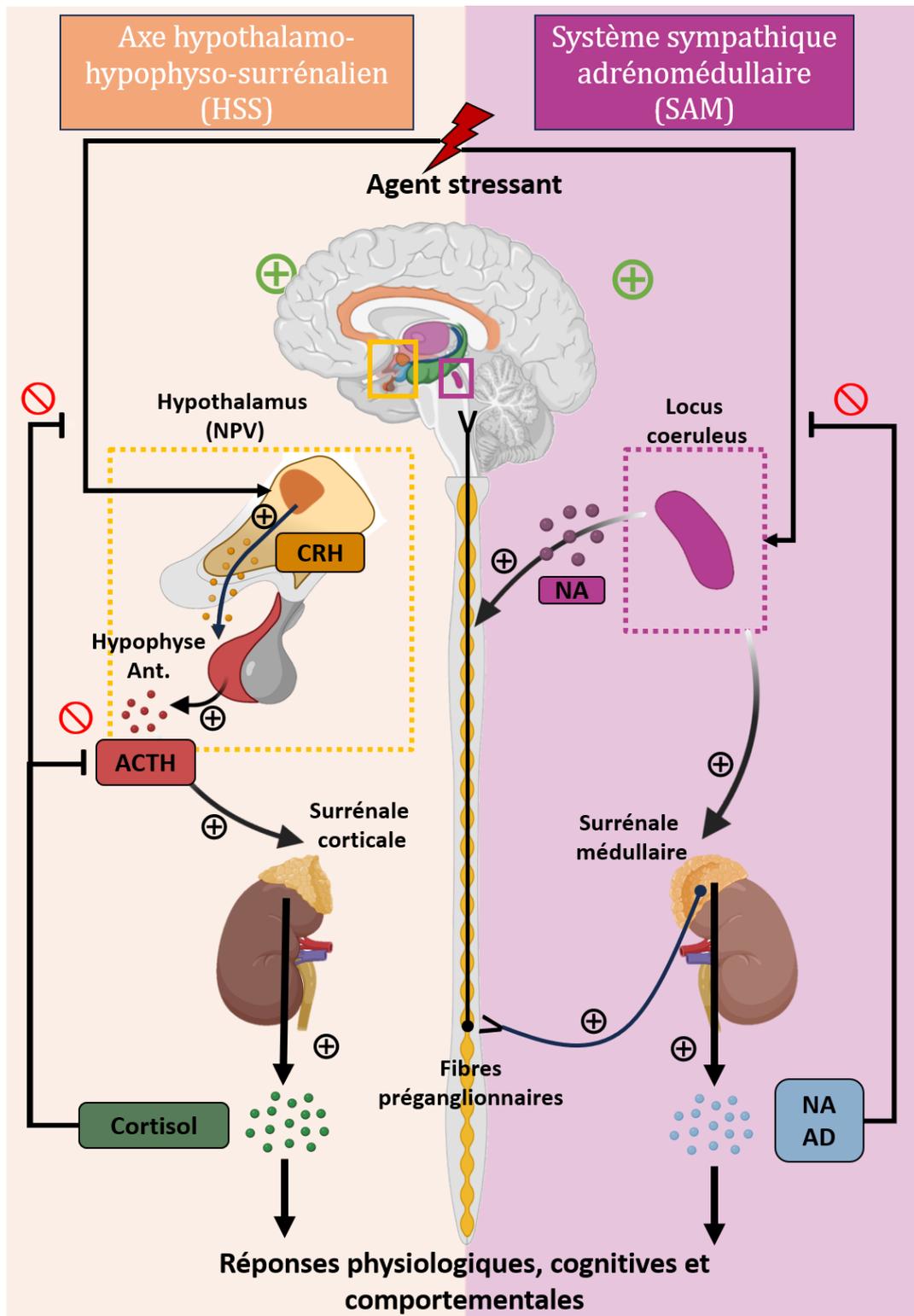


Figure 3: les premiers acteurs de la réponse de stress.

La détection de l'agent stressant entraîne la libération de noradrénaline (NA) par le locus coeruleus (LC), premier acteur du système sympathique adrénomédullaire, et la libération de CRH (hormone de libération du cortisol) par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (NPV), entraînant l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les deux systèmes représentent des cascades d'activations hormonales permettant l'émergence de réponses physiologiques, cognitives et comportementales. Ces deux systèmes sont auto-régulés par des boucles de rétrocontrôle négatives. CRH : hormone de libération du cortisol ; ACTH : hormone adrénocorticotrope ; NA : noradrénaline ; AD : adénosine ; +, activation et ⊘, inhibition.

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est composé exclusivement de structures cérébrales centrales. Le centre intégrateur des signaux sensoriels de la réponse de stress est le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (NPV) (Figure 3). Le NPV est composé de neurones synthétisant et libérant la corticolibérine, plus communément appelé facteur de libération de l'hormone corticotrope (CRF ou CRH, *corticotrophin-releasing factor/hormone*). Ce neurotransmetteur est transporté jusqu' à l'hypophyse (ou la glande pituitaire). Ce petit noyau situé juste sous l'hypothalamus est constitué d'un lobe antérieur et d'un lobe postérieur. Ces deux lobes sont (antérieur et postérieur), tous deux contrôlés différemment par l'hypothalamus. Le lobe antérieur (ou adénohypophyse) est contrôlé par les neurones parvocellulaires de l'hypothalamus tandis que les neurones magnocellulaires du NPV projettent sur le lobe postérieur (ou neurohypophyse) de l'hypophyse. Les neurones parvocellulaires expriment les récepteurs spécifiques à la CRH et la libération de l'hormone par le NPV entraîne la libération hypophysaire de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). Celle-ci est transportée jusqu'à la partie corticale des glandes surrénales. Ces dernières vont alors libérer ladite « hormone du stress » : le cortisol, (ou corticostérone pour l'animal). Ce glucocorticoïde, via les récepteurs aux glucocorticoïdes, agit à la fois sur les structures cérébrales limbiques (amygdale, hippocampe, hypothalamus, cortex cingulaire et cortex préfrontal) mais aussi sur plusieurs organes vitaux comme le foie, le cœur, les yeux et les poumons.

Les deux premiers acteurs de la réponse de stress sont le locus cœruleus, noyau noradrénergique du tronc cérébral impliqué dans l'activation du système sympathique adrénomédullaire, ainsi que le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, premier acteur de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien sécrétant et libérant l'hormone de libération de la corticotrophine. Tandis que les agents stressants de nature physiologique sont principalement soutenus par l'activation rapide du système nerveux autonome périphérique et par la libération endocrinienne de la noradrénaline et du cortisol. La réponse de stress provenant des agents stressants psychologiques est sous-tendue également par des structures cérébrales cognitives et limbiques (amygdale, hippocampe et cortex préfrontal). La substance grise périaqueducule joue un rôle majeur dans les comportements de défense. L'adaptation est à la fois synonyme de réactions physiologiques, cognitives et comportementales nécessaires et suffisantes mais aussi synonyme d'une régulation efficace et rapide de l'organisme pour restaurer l'état basal et les ressources utilisées pendant la réaction.

A.2.c. Réponses cognitives et comportementales

Les comportements de défense

Les réponses comportementales de stress sont les conséquences des changements physiologiques, hormonaux et cognitifs complexes faisant suite à la réponse de stress. Jusqu'ici, nous avons exclusivement parlé des deux premiers signaux directs de la réponse de stress : le cortisol (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien) et les catécholamines (système sympathique adrénomédullaire). Il faut tout de même rappeler que la réponse de stress entraîne aussi la libération de nombreux autres neuropeptides (notamment la vasopressine par le NPV, la Beta-endorphine et la prolactine par l'hypophyse, ou le neuropeptide S par les noyaux Kolliker-Fuse du tronc cérébral) et neurotransmetteurs, tels que l'ocytocine par le NPV, la dopamine par la substance noire et l'aire tegmentale ventrale, ou la sérotonine par les noyaux du raphé.

Le premier rôle de la réponse de stress est **l'augmentation de l'attention et de la vigilance** de l'individu sur l'agent stressant et son environnement direct, afin de produire une **réponse comportementale adaptée** à l'agent stressant et à la situation. On parle alors de **réponse de défense**. En prenant l'exemple d'une rencontre d'une proie (la souris) avec son prédateur (le chat), deux possibilités s'offrent au rongeur : fuir ou lutter (Cannon en 1929). La fuite de la proie, évitement défensif, associée à un état émotionnel de peur, requiert un effort musculaire particulièrement intense, possible grâce à une mobilisation de tout le corps (augmentation du débit cardiaque et respiratoire pour augmenter l'apport en oxygène des muscles, diminution du débit sanguin aux viscères au profit de la circulation musculaire et cérébrale pour augmenter l'attention et la rapidité de réaction, etc.). Le combat, approche défensive associée à un état émotionnel d'anxiété, est la réaction inverse de la fuite. elle est observable lors de combat entre deux congénères (combat de dominance chez deux souris mâles). La fuite est un comportement automatique et inné, tandis que la lutte, incluant une prise de risque nécessite d'inhiber la réaction spontanée par un processus de contrôle cognitif de l'individu (processus d'inhibition comportementale). Le choix entre ces deux types de comportements est principalement dépendant de la distance de l'individu avec l'agent stressant (Blanchard et al. 1998; Shang et al. 2018). Ceci est principalement observable dans les tests du *looming* (Shang et al. 2018; Thieu et al. 2024; Yilmaz and Meister 2013).

La perception et la reconnaissance d'un stimulus extérieur comme néfaste sont les étapes primordiales dans l'expression d'une réponse de stress adaptée ; elles sont donc nécessaires à la survie de l'individu. La conservation évolutive fonctionnelle et anatomique de la plupart des structures cérébrales entre l'humain et le rongeur a permis l'étude des circuits cérébraux et neuronaux et ainsi des fonctions cérébrales associées.

La **valence émotionnelle** définit la qualité intrinsèque positive ou négative d'une émotion. La valence attribuée à un stimulus extérieur a été principalement étudiée chez le rongeur par des lésions ou par des gains/pertes de fonctions neuronales. **La valence émotionnelle chez l'animal est caractérisée par ses réponses comportementales défensives.** Deux principales réponses de défense sont observées lors d'exposition à des agents stressant environnementaux : l'immobilité, le *freezing*, et la fuite (Koolhaas et al. 1999; Veenema et al. 2003). Le *freezing* est assimilé à un état de sidération chez l'humain. Ce comportement est caractérisé par une absence totale de mouvement corporel marquée (supérieur à 2 secondes) chez l'animal, accompagnée d'une hausse de la fréquence respiratoire. La fuite de l'animal représente tous les moyens comportementaux mis en place par l'animal pour échapper activement au prédateur, à la menace (l'encodage positif chez l'animal a principalement été étudié avec les comportements d'appétence). En parallèle, des comportements non adaptés à la situation tels que la reproduction, la prise d'eau, l'exploration, ainsi que tous les comportements motivés par la recherche de nourriture, sont inhibés. Ces réponses comportementales, qu'elles soient adaptées ou non, sont sous-tendues par des structures cérébrales spécifiques.

Réponses cognitives : Les principales structures impliquées

L'amygdale et la régulation émotionnelle

L'amygdale (AMG) est une structure limbique centrale dans la régulation émotionnelle (Janak and Tye 2015; LeDoux 2000; Šimić et al. 2021). Cette structure est particulièrement bien conservée au sein des mammifères, mais aussi au sein des vertébrés (Janak and Tye 2015; Moreno and González 2007). Même si des variations de tailles sont notables, l'amygdale des hommes et des rongeurs possèdent les mêmes subdivisions anatomo-fonctionnelles (Janak and Tye 2015). Elle est constituée de 2 principaux complexes : le complexe basolatéral (BLA), constitué du noyau latéral (LA) et du noyau basal (BA) ; ainsi que le complexe central (CeA), constitué du noyau central

latéral (CeL), du noyau central médial (CeM) et du noyau centro-central (CeC) (Figure 4).

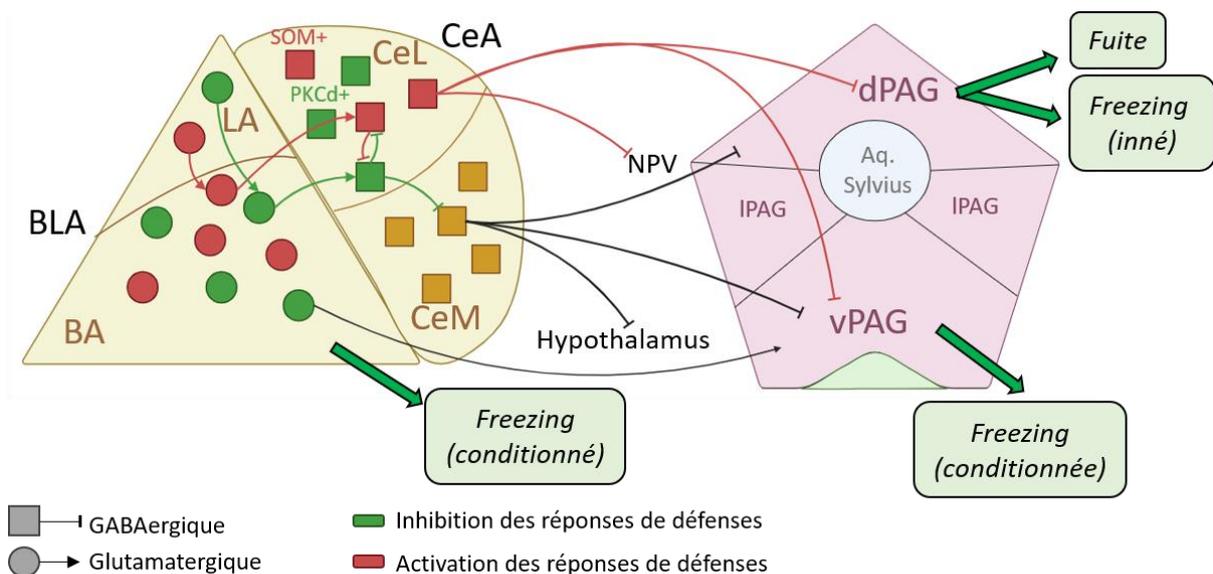


Figure 4: Subdivisions anatomico-fonctionnelles de l'amygdale (AMG) et de la substance grise périaqueducale (PAG).

L'amygdale est composée du complexe basolatéral formé par le noyau latéral (LA) et le noyau basoantérieur (BA) et de l'amygdale centrale (CeA) composé d'un noyau central latéral (CeL) et d'un noyau central médial (CeM). L'amygdale basolatérale est exclusivement formée de neurones glutamatergiques, projetant vers l'amygdale centrale et la PAG tandis que l'amygdale centrale est composée uniquement de neurones GABAergiques inhibiteurs. Les neurones de ces quatre noyaux amygdaliens permettent soit l'activation des réponses de défenses (fear-on, rouge) ou son inhibition (fear-off, vert). Les neurones du CeA projettent vers la PAG. La PAG est subdivisée en trois grandes colonnes : la PAG dorsale, latérale et ventrale (dPAG, IPAG et vPAG respectivement). Les projections spécifiques de l'amygdale entraînent l'émergence des comportements de défenses actifs type fuite ou passifs tel qu'une immobilité marquée (freezing). **NB** : les représentations de l'AMG sont une reproduction de Janak et Tye, 2015. SOM+ : neurones fear-on, exprimant la protéine somatostatine ; PKCd+ : neurones fear-off, exprimant la protéine PKC-delta.

De manière simplifiée, l'amygdale reçoit des afférences sensorielles corticales et thalamiques via le LA. Le LA projette lui-même des efférences glutamatergiques sur le BA et sur le CeA. Le BLA est interconnecté avec le cortex préfrontal (PFC) et l'hippocampe (HPC). Les principales efférences glutamatergiques du BLA sont le striatum, le noyau accumbens, le noyau du lit de la strie terminale (NLST) et le CeA.

Le CeA est principalement formé de noyaux GABAergiques (acide γ -aminobutyrique, ou *gamma-aminobutyric acid* en anglais). Le CeL et CeM ont des interactions inhibitrices réciproques. Le CeA projette directement sur les structures impliquées dans les réponses de défenses du tronc cérébrale (substance grise périaqueducale, PAG et le LC),

le NLST (centre de relais de l'information entre les différentes structures cérébrales) et les régions thalamiques et hypothalamiques.

Le **CeA** est considéré comme la structure clé dans l'encodage de la valence émotionnelle (J. Kim et al. 2017; LeDoux 2000; Pignatelli and Beyeler 2019; Wilensky et al. 2006). L'activation optogénétique spécifique du CeM et l'inhibition ciblée du CeL induit des comportements de défense négatifs chez le rongeur, suggérant alors un encodage de la valence opposée entre ces deux noyaux. Le CeM et CeL possèdent des sous-populations neuronales composées de marqueurs protéiques spécifiques comme la protéine kinase C delta (PKCd), marqueurs des neurones inhibant les comportements de peur « *fear-off* » et la somatostatine (SOM), marqueurs des neurones permettant l'expression des comportements de peur « *fear-on* ». Ces sous-populations neuronales forment un microcircuit complexe d'inhibitions mutuelles. L'activation optogénétique des neurones exprimant la PKCd+ du CeM entraîne l'apparition de comportements de défense, tandis que l'activation des neurones PKCd+ du CeL supprime le comportement de prise alimentaire. De manière opposée, la stimulation optogénétique des neurones SOM+ du CeA promeut la prise alimentaire tandis que l'inhibition des neurones du CeL augmente l'apparition des comportements de défense (Yu et al. 2016).

Le **BLA** est aussi un noyau primordial dans l'encodage de la valence émotionnelle. Les neurones du BLA sont glutamatergiques et les études précliniques ont principalement analysé l'activité post-synaptique du BLA (Babaev, Chatain, and Krueger-Burg 2018; H. T. Blair et al. 2001; Janak et Tye 2015; Pignatelli and Beyeler 2019b; Roozendaal, McEwen, and Chattarji 2009; Yang and Wang 2017). Il en ressort trois grandes projections du BLA qui entraînent l'apparition de comportements de défenses : les projections intra-amygdaliennes du BLA vers le CeA mais aussi les afférences du BLA vers le cortex préfrontal et l'hippocampe ventral. En revanche, la stimulation des neurones du BLA projetant vers le noyau accumbens promeut l'encodage positif.

La substance grise périaqueducale : la structure majeure de l'expression des comportements de défense

La substance grise périaqueducale (PAG) est une structure organisée longitudinalement dans le tronc cérébral, autour du ventricule cérébral du mésencéphale nommé l'aqueduc de Sylvius (Cerminara et al. 2009; Koutsikou et al. 2014; Koutsikou, Apps, and Lumb 2017; T. C. Watson et al. 2016). Elle n'a eu que peu de

changement évolutif et est bien conservée au sein des mammifères. Elle tient alors une place centrale au sein du tronc cérébral. Elle peut être divisée le long de l'axe dorso-ventral de manière radiale en cinq colonnes longitudinales (**Figure 4**) : la colonne dorsomédiale et la colonne dorsolatérale (formant la PAG dorsal, dPAG), les colonnes latérales puis les colonnes ventrolatérales et ventromédiales (constituant la PAG ventrale, vPAG), formant des colonnes longitudinales. La taille et la forme de ces colonnes varient le long de l'axe antéro-postérieur de la PAG (Pascal Carrive 1993). Par exemple, la colonne dorsolatérale est bien développée dans le tiers intermédiaire mais mince dans le tiers caudal. Anatomiquement, la colonne dorsolatérale du PAG est liée aux couches profondes du colliculus. Les observations physiologiques et comportementales font la distinction entre les colonnes latérales et ventrolatérales. L'activation des neurones latéraux augmente l'activité autonome (sympathique), tandis que l'activation des neurones ventrolatéraux diminue cette activité.

Bien que la PAG soit une structure cérébrale assez étendue (avec une étendue de 2 mm dans l'axe antéro-postérieur chez la souris (Franklin and Paxinos 2007) et de 14 mm chez l'humain son rôle au sein de l'expression des comportements de défense est reconnu. Cependant, sa connectivité anatomique et fonctionnelle n'est pas encore tout à fait claire. Des lésions excitotoxiques de la partie postérieure (mais pas les lésions de la partie antérieure) de la PAG provoquent une réduction du comportement de *freezing* conditionné (Koutsikou et al. 2014; Tovote et al. 2016; T. C. Watson et al. 2016). D'autres études basées sur des stimulations suggèrent que la partie postérieure pourrait être impliquée dans les comportements défensifs de fuite et de *freezing* innés, tandis que la partie antérieure pourrait être impliquée dans la réaction défensive de confrontation (combat) et l'évitement (P Carrive et al. 1997; Pascal Carrive 1993; P. Walker and Carrive 2003).

Plus d'informations sont disponibles sur les subdivisions ventro-dorsales de la PAG, en particulier le dPAG associé à la fuite et au *freezing* inné. L'absence de convergence entre les résultats des lésions et des stimulations suggère des afférences et des efférences distinctes le long de l'axe antéro-postérieur (Harricharan et al. 2016; Linnman et al. 2012; Daniel Machado Luiz Vianna et al. 2003). De Franceschi et ses collègues (De Franceschi et al. 2016) ont démontré que la détection visuelle d'un prédateur (test du *looming* consistant à mimer l'arrivée d'un prédateur aérien au-dessus de l'animal) était suffisante pour que les souris choisissent instinctivement entre les comportements

d'immobilisation ou d'évasion, en fonction de la distance du prédateur et la possibilité de fuite.

Le circuit tronc cérébral-structures limbiques

Le circuit majeur commun de la mémoire aversive et des réponses défensives est le circuit tronc cérébral-cerveau limbique, et particulièrement le circuit amygdale-substance grise périaqueducal (AMG-PAG) (Venkatraman, Edlow, and Immordino-Yang 2017). Ces deux structures sont fortement impliquées dans la réponse de stress conditionnée. Il a d'ailleurs été démontré que les afférences amygdaliennes sur la PAG étaient organisées topographiquement en fonction des colonnes de la PAG caudal (**Figure 4**). En effet, les afférences de l'AMG sur la PAG proviennent majoritairement du noyau central, avec une dichotomie des connexions entre le CeL et le CeM (Li and Sheets 2018). Le traçage rétrograde grâce à des techniques de marquages épifluorescents des neurones du CeA projetant vers les différentes colonnes de la PAG rostral et caudal révèle que les neurones du CeL et du CeM projettent uniformément dans la PAG rostral, tandis qu'une distribution plus distincte se fait dans la PAG caudale. En effet, la majorité des somas marquées dans la PAG caudal provient du CeM, tandis que la répartition neurones provenant du CeL/CeM est moins marquée dans la PAG ventral.

Un rôle dualiste de la dPAG et de la vPAG dans l'expression des comportements défensifs en fonction de la distance du stimulus stressant avait déjà été suggéré : lorsque le danger est immédiat et évitable, la dPAG est activée et sa connexion avec l'amygdale entraîne des tentatives d'évasion. En revanche, lorsque la situation est inévitable, les circuits vPAG-CeA soulignent le comportement de freezing (Shang et al. 2018).

Cependant, les repères anatomiques utilisés dans les différentes recherches sur les subdivisions anatomiques et fonctionnelles de la PAG sont toutes différentes et peuvent varier de plusieurs dizaines de micromètres ((E. J. Kim et al. 2013; Li and Sheets 2018)). Bien que les fonctions premières de la PAG soient reconnues, l'absence d'homogénéité des données anatomiques met en avant la possible complexité des connexions anatomiques/fonctionnelles de la PAG avec les autres structures cérébrales, telle que l'amygdale.

Le cortex préfrontal

Le cortex préfrontal est la structure cérébrale clé des hautes fonctions cognitives telles que la planification, la pensée abstraite ou le contrôle inhibiteur (E. K. Miller

2007). L'homologie structurelle et fonctionnelle de l'homme à l'animal n'est claire pour cette structure en raison de l'absence de consensus sur les repères et les délimitations anatomiques entre l'humain et le rongeur (Carlén 2017). Tout de même, une homologie fonctionnelle d'une sous-région du cortex préfrontal semble être établie : le cortex préfrontal médial.

Le cortex préfrontal médial est composé de quatre couches cellulaires : le cortex médial précentral, le cortex cingulaire dorsal antérieur, le cortex prélimbique et le cortex infralimbique. Le cortex prélimbique et le cortex infralimbique reçoivent tous deux des afférences corticales et hippocampiques, et projettent tous deux vers l'AMG. Bien qu'ils partagent tous des projections communes, le cortex infralimbique projette majoritairement vers le NLST, l'AMG, l'HPC et le tronc cérébral, tandis que le cortex prélimbique partage plus de connexions avec le cortex insulaire, les noyaux accumbens et le thalamus (Anastasiades and Carter 2021; Kredlow et al. 2022).

À la suite de l'activation des principaux acteurs de la réponse de stress et la mise en place des réponses physiologiques, cognitives et comportementales, deux options sont possibles. Les ressources utilisées pour répondre aux besoins de l'organisme face à l'agent stressant ont été suffisantes ; il faut alors réguler la réponse de stress et mettre fin aux jeux des acteurs de cette réponse. On parle alors de la phase de résistance de la réponse de stress.

A.3. Phase de résistance : régulation de la réponse de stress

A.3.a. Rétrocontrôles négatifs de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du système sympathique adrénomédullaire

Tandis que l'activation du système sympathique adrénomédullaire est un processus physiologique rapide et hautement consommateur sur le plan énergétique, l'activation de l'axe hormonal hypothalamo-hypophyso-surrénalien est plus lente (en deux-trois minutes) mais permet la régulation du système sympathique adrénomédullaire grâce à la libération de cortisol. Un retour à un état basal des fonctions cardiovasculaire et viscérales est alors possible grâce au contrôle inhibiteur de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du système adrénomédullaire (**Figure 3**).

Le **CRH** semble être la molécule de liaison entre le système physiologique et le système hormonal. En effet, des fibres immunoréactives pour le CRH innervent

largement le LC. Ce dernier est impliqué à la fois dans l'activation du système sympathique adrénomédullaire et dans les réponses comportementales défensives de stress. Cela suggère un rôle modulateur de la réponse physiologique et comportementale du stress par le CRH. Le NPV peut aussi activer le système adrénérger médullaire (Aguilera and Liu 2012; Sukhareva 2021).

Ainsi, lors de la perception d'un agent stressant physiologique, les deux premiers acteurs de la réponse de stress sont le LC, noyau noradrénérger du tronc cérébral et le NPV, noyau sécrétant et libérant du CRH. L'activation physiologique, hormonale et cognitive du système sympathique adrénomédullaire et de l'axe hypothalamo--hypophyso-surrénalien permettent une réponse comportementale adaptée : la réaction de lutte ou de fuite (« *fight-or-flight response* »).

A.3.b. Stress et mémoire

La **mémoire** est une fonction adaptative essentielle à tout organisme vivant. Elle permet à l'individu d'interagir avec son environnement en donnant une réponse physiologique, comportementale et cognitive efficace et adaptée (Fietta and Fietta 2011). La mémoire est basée sur trois processus complémentaires : l'**encodage** de l'information, qu'elle soit sensorielle, comportementale ou émotionnelle, son **stockage** à court, moyen et long-terme et enfin son **rappel**, plus tard, pour réagir de manière efficace et adaptée. Ces trois processus sont mis en avant dans la définition de l'engramme, notion apportée par Semon au début du XXème siècle : « une modification durable de la substance excitable (**apprentissage**), latente jusqu'alors, en réponse à un stimulus ». On parle aussi de trace mnésique. Cette trace mnésique latente, encodée durant l'apprentissage, redevient labile et excitée lors d'un stimulus spécifique : le rappel mnésique. L'encodage correspond aux modifications d'activités cérébrales (activation ou inhibition) de zones cérébrales spécifiques à la suite de l'intégration d'un ensemble de stimuli spécifiques. La recherche de l'engramme regroupe de fascinants travaux de recherche débutés dans les années 1900 et des expériences précliniques de lésions cérébrales. L'absence de perte de mémoire totale à la suite de lésions ciblées a amené à la conclusion que le centre mnésique ne se situe pas dans une structure spécifique, mais dans l'interaction d'un ensemble de ces structures cérébrales. La trace mnésique est donc multi structurelle (Josselyn, Köhler, and Frankland 2015).

Aujourd'hui nous savons qu'il existe plusieurs types de mémoire et que chacune d'elle est associée à une ou plusieurs structures spécifiques. La mémoire se divise en deux grands types : la mémoire de travail, ou à court terme, qui permet de stocker de manière temporaire (jusqu'à 30 secondes) des informations pertinentes mais en quantité limitée (exemples : retenir un numéro de téléphone avant de l'écrire sur un papier ou suivre une conversation) et la mémoire à long-terme, qui permet le stockage d'un grand nombre d'informations sur des périodes extrêmement longues, jusqu'à une vie entière. La mémoire à long-terme se subdivise à son tour en deux types : la mémoire non-déclarative (implicite) et la mémoire déclarative (explicite) (Camina and Güell 2017).

La **mémoire non-déclarative** regroupe l'ensemble des processus non-conscients, sans effort apparent, d'apprentissage procéduraux et de conditionnements qui permet, une fois rappelé, un changement de comportement et de performance. Le rappel est tout aussi inconscient que l'apprentissage, aucun effort de rappel n'est fait pour accomplir la tâche, qui se fait alors de manière automatique (exemple : parler plusieurs langues, savoir conduire, faire une hybridation *in situ* à fluorescence sans regarder le protocole, boutonner une chemise...). Ces processus sont basés soit sur des apprentissages moteurs, régis principalement par le cervelet, les ganglions de la base (dont le noyau caudé) et le cortex moteur, soit sur des **conditionnements simples**, sous le contrôle de l'**amygdale**. Le conditionnement définit l'ensemble des processus d'apprentissage associatif d'un stimulus sensoriel concret (odeur, objet, son) ou contextuel abstrait (pièce, boîte de conditionnement, bruit de fond...) neutre à un stimulus à valence émotionnelle positive (nourriture appétant) ou négative (choc électrique). Ces deux apprentissages sont sous le contrôle final du cortex frontal (Rolls 2019). Afin que ces processus deviennent automatiques, ils doivent tout d'abord être appris de manière active et consciente : on parle de mémoire explicite.

La **mémoire déclarative**, englobe tous les processus conscients d'apprentissages explicites : ce que vous avez mangé le jour de votre mariage (peut être aussi la date de votre anniversaire de mariage), ce que vous portiez le jour de votre examen oral ou la comptine que vous racontait votre grand-mère étant enfant. Tous ces moments reviennent en mémoire par un réel effort conscient et peuvent être décrits explicitement. Le récit reste inchangé de jour en jour mais la fiabilité et l'exactitude des propos sont soumis à différents facteurs comme l'intérêt et la valence émotionnelle

porté à l'évènement : on se souvient plus facilement d'un repas de fête que d'un repas un soir de semaine après le travail. Il y a ici encore une subdivision de la mémoire explicite : la mémoire sémantique et la mémoire épisodique. La **mémoire explicite sémantique** signifie littéralement « sens des mots ». Elle permet à l'individu de conceptualiser et catégoriser tout ce qui l'entoure et elle constitue notre savoir général : connaître la grammaire, savoir différencier un neurone d'une cellule épithéliale, connaître les capitales de plusieurs pays par exemple. Ce processus abstrait n'est pas totalement connu mais le lobe médial temporal et le lobe dors frontal sont impliqués dans ce processus (Bourbon-Teles and Soto 2019; Lynch, Keane, and Verfaellie 2020; Squire and Zola-Morgan 1991). Un exemple de pathologie affectant ce type de mémoire est la maladie d'Alzheimer. Des lésions du lobe temporal et de l'Hippocampe ainsi qu'une perte cholinergique dans le cortex préfrontal sont associées aux personnes profondément affectées (Jobson et al. 2021; Joseph et al. 2021; de Leeuw, Barkhof, and Scheltens 2004). Par exemple : pendant la progression de la maladie, le patient saura reconnaître sa voiture et donnera le modèle, puis saura qu'il s'agit d'une voiture sans se souvenir de la marque, puis ne sera par la suite plus capable de distinguer une voiture d'un vélo.

La **mémoire épisodique** est **propre à chaque individu** et dépend de ses expériences vécues car elle englobe toutes les **informations spatio-temporelles** associées à l'évènement encodé et stocké. On parle souvent de mémoire autobiographique. Elle dépend essentiellement de la **valence émotionnelle** associée à l'évènement : plus la valence (positive ou négative) est élevée, plus les détails mémorisés seront fiables. **L'hippocampe et l'amygdale** jouent un rôle critique dans la formation mnésique épisodique (Fietta and Fietta 2011; Roesler et al. 2021). Tandis que les apprentissages procéduraux recrutent le noyau caudé, les apprentissages spatio-temporels sont sous la direction de l'hippocampe. En reprenant le schéma de Roozendaal (Roozendaal et al. 2009), les expériences à valence émotionnelle induisent la libération de glucocorticoïdes par les glandes surrénales, ce qui entraîne une libération noradrénergique au sein du BLA par le noyau du tronc solitaire de la médulla.

La réponse de stress correspond à l'ensemble des mécanismes physiologiques, cognitifs et comportementaux permettant une adaptation de l'individu face à un changement de son environnement intrinsèque ou extrinsèque. La première phase, la phase d'alarme, correspond à l'intégration de l'information sensorielle et à une réponse endocrinienne de l'organisme (libération des catécholamines par les glandes surrénales) et neuro-hormonale (libération de l'hormone corticotrope par l'hypothalamus). La libération de cette hormone du stress est à l'origine des réponses cognitives et comportementales induites par des structures neuronales spécifiques, identiques chez tous les mammifères : le circuit tronc cérébral-amygdale centrale sous-tend les réponses défensives aux menaces. La réponse de stress est complexe et nécessite plusieurs niveaux de régulation réciproque avec des fonctions toutes aussi complexes, telles que le sommeil.

B. Le sommeil

La fonction vitale du sommeil sur le fonctionnement de l'organisme est largement reconnue. Dès 24 heures sans sommeil, les effets comportementaux et cognitifs sont semblables à l'ingestion d'une dose excessive d'alcool (0.10% de concentration sanguine d'alcool)(Waters et al. 2018). Dès 30 heures de privation de sommeil, l'humain aura du mal à percevoir et reconnaître les émotions chez ses congénères. Après une absence de sommeil supérieure 72 heures, l'humain présentera une incapacité à se concentrer, à tenir des propos cohérents et sera sujet à des hallucinations visuelles et auditives (van der Helm, Gujar, and Walker 2010; Shao et al. 2014; Waters et al. 2018). Bien que la réponse à la question « pourquoi le sommeil est vital » peut-être facilement énoncée, la réponse à « comment le sommeil permet à l'organisme un fonctionnement optimal » reste incomplète.

La définition du sommeil est tout de même bien établie : il s'agit d'un état de vigilance couplé à une activité physique amoindrie, caractérisée par une **conscience altérée** et une **réponse aux stimuli sensoriels externes réduite**. Le sommeil est lui aussi sujet à un contrôle homéostatique : un décalage de la période du coucher entraînera un décalage de la période du lever. Paradoxalement, ce besoin d'avoir un quota de sommeil récupérateur, soit de rester sept heures en moyenne chez l'humain adulte (Hirshkowitz et al. 2015) dans un état de vulnérabilité totale sans discontinuité, est nécessaire pour rester dans un état de vigilance optimal le reste de la journée.

La notion de « conscience altérée » met en avant le processus complexe du sommeil : alors que l'organisme a une interaction extrêmement réduite avec le monde extérieur, plusieurs mécanismes physiologiques, physiques et cognitifs sont actifs. De plus, le sommeil n'est pas synonyme de perte totale de contact avec son environnement : malgré une réduction maximale de la réponse aux stimuli extérieurs, ces stimuli sont intégrés et la détection d'une menace (fuite de gaz, incendie ou alarme sonore) entraînera le réveil de l'individu.

Flanigan et ses collègues, en 1973, ont donné une **définition comportementale** au sommeil selon quatre critères : 1. Plusieurs postures et positions caractéristiques à l'état de sommeil. Ce critère est spécifique à chaque espèce : pour l'humain, la position couchée avec les membres détendus et yeux fermés est la plus représentative ; pour les girafes, la position couchée avec les jambes repliées sous le corps et la tête courbée et reposée sur leur fessier ainsi que les yeux fermés est l'une des positions caractéristiques du sommeil de l'animal ; la plupart des poissons sont immobiles au fond ou proche de la surface de l'eau ; les rongeurs sont la plupart du temps en position couchée, roulé en boule, yeux fermés. 2. Quiescence comportementale : une immobilité totale, entrecoupée de changement de position. 3. Seuil d'éveil élevé : réponses aux stimuli neutres et considérées comme non pertinentes n'entraînent pas un éveil de l'individu et 4. Réversibilité rapide de l'état : En revanche, tout stimulus menaçant potentiellement la vie de l'individu entraîne un réveil rapide (de la seconde à quelques minutes) de ce dernier.

Quatre fonctions du sommeil sont tout de même majoritairement confirmées :

1. Sur le plan évolutif, ce processus a subi les pressions de **sélection naturelle**. Les proies dorment moins pour diminuer les probabilités de se faire manger par leur prédateur. Il permet aux êtres vivants, vulnérables durant cette phase, de ne pas être perçus ni chassés par des prédateurs. Les animaux silencieux, sans mouvement et non perceptibles par des potentiels prédateurs ont une probabilité de survie supérieure. (Théorie évolutive de Kleitman, 1964).

2. Le sommeil est en fait un état de « veille » de l'organisme dont l'une des premières fonctions suggérées et confirmées est la **restauration** de l'organisme, un retour à l'équilibre des fonctions vitales de l'individu : fonctions physiologiques (nettoyage des déchets métaboliques et restauration des composées cellulaires,

synthèses protéiques...), physiques (réparation musculaires, croissance tissulaire...) et cognitives (tri et consolidation mnésique...) (Théorie restauratrice d'Oswald, 1966).

3. Le sommeil permet de **réduire les demandes en énergies** et de maintenir toutes les ressources d'énergies stables afin de les utiliser durant des moments plus propices, comme la recherche de nourriture ou la reproduction. Ce processus est particulièrement observable durant les périodes d'hivernation de certains mammifères (Ours ou renard par exemple). (Théorie de conservation de l'énergie d'Horne, 1988).

4. Le sommeil permet la **prolifération cellulaire**, la réorganisation et la croissance neuronale (Théorie de la plasticité cellulaire de James, 1890).. En effet, il a été montré que la neurogénèse hippocampique était supérieure durant le sommeil des souris (Frank and Cantero 2014; Navarro-Sanchis et al. 2017) et qu'une privation de sommeil entraînait une diminution de cette prolifération (Mueller et al. 2015). Cette théorie est observable chez les adolescents, dont la maturation cérébrale (Kolb and Gibb 2011) accompagnée d'un besoin de sommeil augmenté (Galván 2020; Kelman 1999).

Le sommeil est alors considéré comme vital à la survie de l'individu et de l'espèce. Une définition plus simple du sommeil serait alors : « un état de conscience altérée, transitoire et rapidement réversible, accompagné d'une diminution notable des mouvements corporels et des réponses sensorielles aux stimuli extérieurs. Cet état est soumis à une régulation homéostatique. La réduction de la réponse sensorielle permet de distinguer le sommeil de l'éveil passif, et la réversibilité de l'état sommeil vers l'état réveil permet de le dissocier du coma.

B.1. États de vigilances et oscillations cérébrales

Il existe deux grands états de vigilance : l'éveil et le sommeil. Le sommeil est décomposé en plusieurs phases, variables en nombre et durée selon les espèces, qui permettent de passer d'un sommeil léger à profond (Siegel 2008). Chez la majorité des mammifères, le sommeil se décompose en deux grandes phases qui se succèdent : le sommeil lent et le sommeil paradoxal (**Figure 5**).

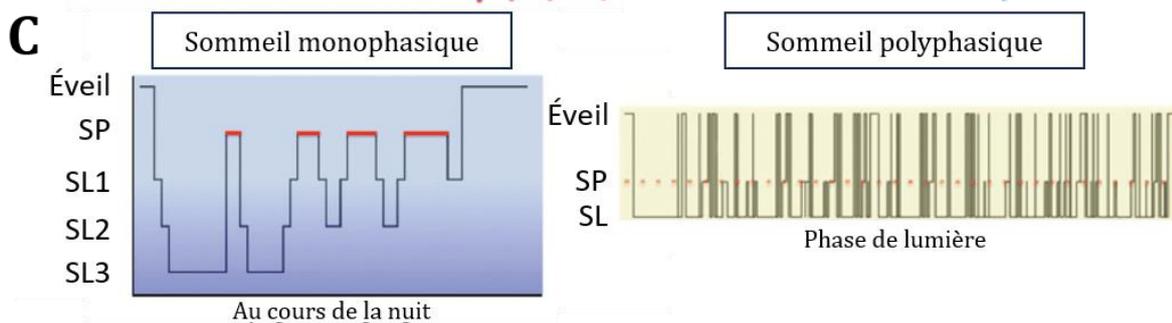
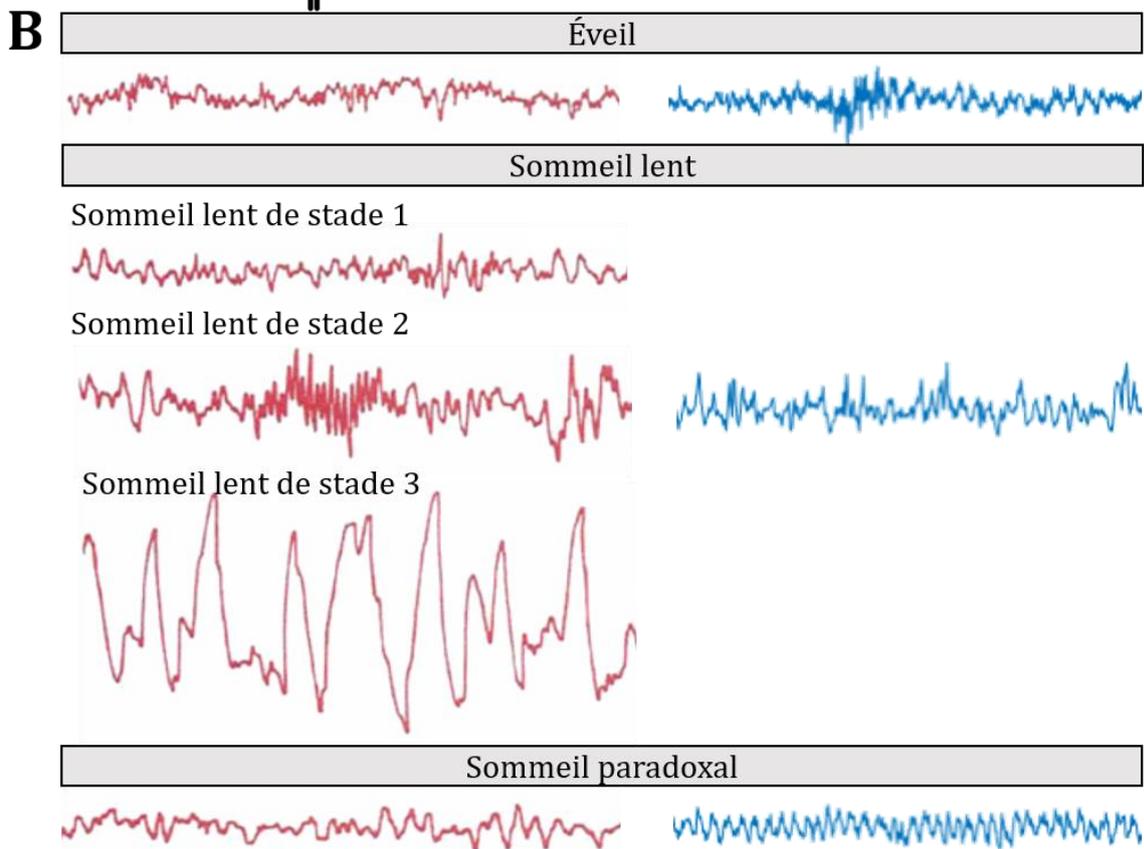
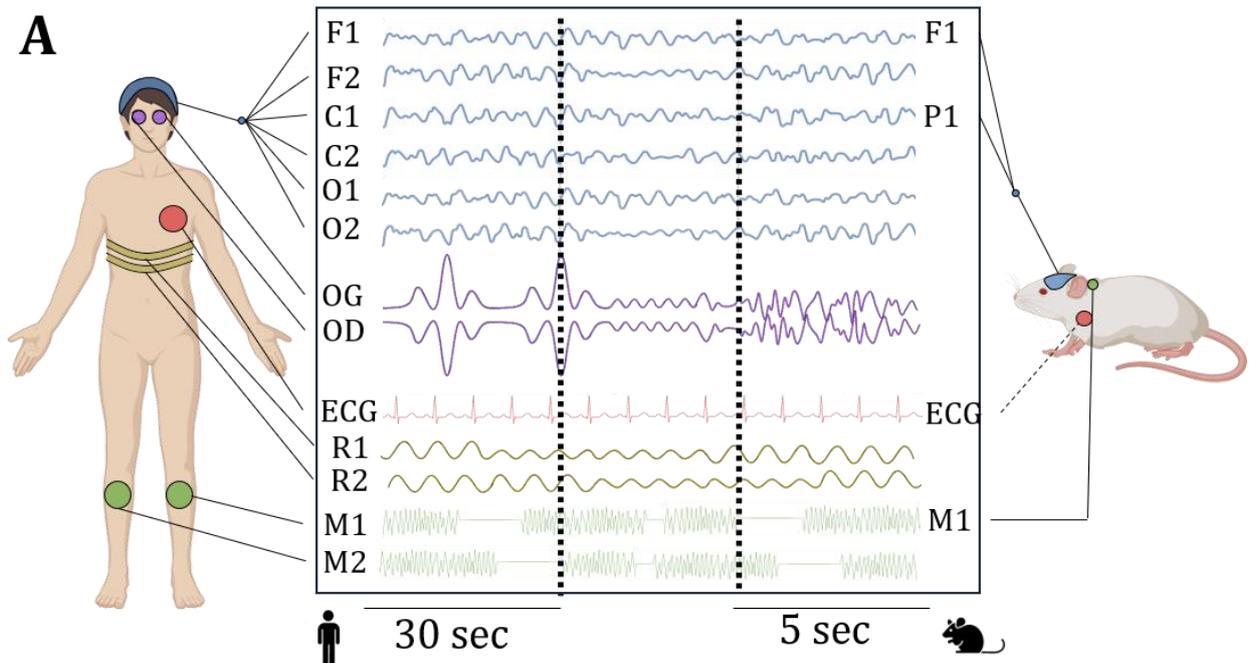


Figure 5: Le sommeil chez l'humain et chez la souris de laboratoire.

A. Schéma des méthodes d'enregistrement du sommeil chez l'humain (gauche) et chez le rongeur (droite). L'enregistrement polysomnographique chez l'humain est composé d'enregistrements électroencéphaliques provenant d'au moins six électrodes : deux en position frontale, F1-2, deux positionnées sur la région centrale (C1-2) et enfin deux en position occipitale (O1-2). L'enregistrement de l'activité musculaires des yeux (OG-OD), du cœur (électrocardiogramme, ECG) et des muscles de la jambe (M1-2) sont nécessaires. Enfin, la fréquence respiratoire est aussi analysée (R1-2). Chez le rongeur, le sommeil est analysé grâce à des enregistrements électroencéphalographiques et musculaires plus simples. L'activité cardiaque n'est pas toujours analysée. **B.** Les états de vigilances et leurs caractéristiques spécifiques. Chez l'humain cinq états sont observables : l'éveil, le sommeil lent subdivisé en 3 stades et le sommeil paradoxal. Chez le rongeur, le sommeil lent est plus complexe à subdiviser, bien que de récentes recherches mettent en avant la présence de trois stades semblables à celui de l'humain. NB : ondes des enregistrements du sommeil de l'humain obtenue dans l'article de T. J. Swick 2012, représentations de 30 secondes. Les oscillations de la souris représentées ici proviennent de nos propres enregistrements, représentations de 5 secondes. **C.** Hypnogrammes représentatifs d'un enregistrement de sommeil durant la totalité du coucher chez l'humain (au cours de la nuit, environ 8 heures) et chez la souris (au cours de la journée, sur 12 heures), de Mong and Cusmano 2016.

Chez l'humain et le rongeur, il existe trois grands états de vigilances similaire sur le plan structurel et fonctionnel : l'éveil, le sommeil lent et le sommeil paradoxal (Moser et al. 2009; Rasch and Born 2013; Zielinski et al. 2017). Chacun de ces états est caractérisé par des critères oscillatoires spécifiques qui ont été analysés et caractérisés grâce à des enregistrements de l'activité électrique cérébrale (électroencéphalographiques), de l'activité électriques des muscles (électromyographiques) et de l'activité électrique spécifiques des muscles des yeux (électrooculographiques). L'ensemble de ces tracés forme **un enregistrement polysomnographique (Figure 5A)**. Ces ondes ont été identifiées et définies pour la première fois par Loomis en 1935, leurs caractérisations premières demeurent encore pertinentes dans la littérature scientifique d'aujourd'hui (Zielinski et al. 2017).

B.1.a. L'éveil

L'éveil est caractérisé par des ondes électroencéphalographiques à fréquences rapides (allant de 4 Hz, oscillation thêta θ , et dépassant parfois les 30 Hz, oscillation gamma γ) et d'amplitudes variables (Figure 5B). Les enregistrements des activités musculaires sont également très variables, empêchant la mise en place d'une caractérisation spécifique. Plus précisément, les yeux de l'individu ouverts et en perpétuel mouvement, sa position corporelle ainsi que sa respiration respiratoire sont changeantes au cours du stade. On distingue l'éveil actif (yeux ouverts) de l'éveil passif

(yeux fermés) par le tracé des enregistrements électrooculographiques mais aussi par la disparition des oscillations électriques **bêta (β)** (15-30 Hz) au profit de l'apparition **d'oscillations alpha (α)** d'origine thalamo-corticale, plus lentes (9-15 Hz).

B.1.b. Le sommeil à ondes lentes

Le sommeil lent est la première phase d'entrée dans le sommeil (**Figure 5B**). Les principales caractéristiques du sommeil lent sont la présence d'ondes à fréquences lentes (**oscillations delta, δ** , 0.5 à 4 Hz) et d'amplitudes larges, accompagnées d'une activité musculaire réduite voire absente. Cette caractéristique oscillatoire est à l'origine du nom de ce stade de sommeil : sommeil lent (SL). Le sommeil lent est subdivisé en deux stades : sommeil lent léger (ou de stade 1, SL 1) et sommeil lent profond, lui-même composé de deux stades : SL 2 et SL 3. Ces trois stades de sommeil lent sont identifiables par des ondes lentes spécifiques. La succession de ces stades, décrivant la profondeur et la stabilité du sommeil lent, est marquée par une diminution de la fréquence parallèlement à l'augmentation de l'amplitude des ondes cérébrales. Chaque stade est également marqué par l'apparition **d'évènements oscillatoires caractéristiques**. Ces évènements sont brefs, moins d'une seconde, et viennent brièvement modifier la fréquence et/ou l'amplitude de l'onde.

Le sommeil lent de stade 1, caractérisé comme un sommeil lent léger, marque la transition de l'éveil vers le sommeil lent profond et est caractérisé par des oscillations lentes présentant des évènements spécifiques appelés complexe-K. Elles apparaissent souvent en début d'entrée en phase de sommeil, et sont associées à l'inhibition de l'éveil cortical. Plus le stade SL 1 transite vers le stade SL 2, plus ces évènements se raréfient au profit des évènements caractéristiques du SL 2.

Le sommeil lent de stade 2, premier stade de sommeil lent profond, est caractérisé par l'augmentation soudaine et transitoire (< 1 sec) de la fréquence oscillatoire au (12-15 Hz) au sein de l'hippocampe et du thalamus : cet évènement est appelé *spindle*. Un deuxième type d'évènements oscillatoires thalamo-corticales, nommées *sharp-waves* et *ripples*, sont identifiables par l'augmentation tout aussi brève mais plus élevée de la fréquence oscillatoire que celle des *spindles* (140-200 Hz). Ces deux types d'ondes sont temporellement couplées et elles seraient particulièrement importantes dans le dialogue cortico-hippocampique. Ce dialogue est suggéré comme nécessaire dans la réactivation et la consolidation mnésique (Rasch and Born 2013).

Le SL 3 est dominé majoritairement par des oscillations très lentes (0,5-1 Hz) d'amplitudes les plus hautes.

B.1.c. Le sommeil paradoxal (SP)

Ce stade de sommeil est nommé ainsi car il se caractérise par une activité corticale intense, formée par des ondes à hautes fréquences et de faibles amplitudes accompagnée d'une atonie musculaire totale (**Figure 5B**). Cette particularité est la distinction majeure avec l'état d'éveil. De plus, l'enregistrement de l'activité musculaire des yeux est marqué par une activité électrique bi-phasique : la plupart du temps, l'activité est plate, on parle alors d'un sommeil paradoxal tonique. Cette activité tonique est alternée avec une activité dite phasique, caractérisée par des rafales de mouvements oculaires rapides. Cette dernière activité est à l'origine de l'autre qualificatif du sommeil paradoxal : *rapid-eyes movements sleep* (REM). Deux ondes oscillatoires sont observables durant le sommeil paradoxal.

Les **oscillations thêta (θ)**, majoritairement hippocampiques, apparaissent principalement durant la transition du sommeil lent vers le sommeil paradoxal. Ces ondes thêta, qui sont augmentées durant une activité cognitive intense en phase d'éveil, et qui sont également présentes durant les phases de sommeil paradoxal, pourraient jouer un rôle dans la consolidation mnésique (Ackermann and Rasch 2014; Datta et O'Malley 2013; Vijayan et al. 2017).

Les **oscillations gamma (γ)** du sommeil paradoxal ont une formation oscillatoire spécifique et sont décrites comme « en peigne à cheveux ». Elles sont formées par l'activité ponto-géniculo-occipitale.

B.1.d. Cycle de sommeil

L'humain a une activité de veille/sommeil biphasique : le sommeil et l'éveil ne s'alternent, si aucun trouble du sommeil n'existe chez l'individu, qu'une fois au cours d'une journée (**Figure 5C**). La phase de sommeil commence toujours par du sommeil lent de stade 1 et est composée de plusieurs cycles d'alternance sommeil lent/sommeil paradoxal qui durent en moyenne 90 minutes. Ces cycles ultradiens sont parfois entrecoupés de très courtes (inférieures à 15 secondes) périodes d'éveil cortical. Ces variations de phase de sommeil (et d'éveil) représentent l'architecture du sommeil d'un individu. Elles sont principalement représentées par un hypnogramme, réalisé à partir de la polysomnographie de l'individu durant la phase de sommeil (**Figure 5C**). De

manière général, chez l'individu jeune (21-35 ans) et en bonne santé, la période de sommeil moyenne est de sept heures, soit constituée d'un minimum de quatre cycles. Le sommeil lent domine la première moitié de la période de sommeil et se raccourcit au profit du sommeil paradoxal en seconde partie du sommeil. En proportion, le SL 1 représente 5-10 % de la phase de sommeil, le SL 2 environ 50% et le SL 3 ainsi que le sommeil paradoxal sont tous les deux à 20-25%.

L'architecture du sommeil est bien conservée au sein des mammifères, ce qui a permis l'approfondissement des compréhensions mécanistiques et fonctionnelles du sommeil en recherche préclinique, notamment chez le rat et la souris (**Figure 5**). Chez le rongeur, et principalement la souris (*mus musculus*), le sommeil est composé de deux phases de sommeil, caractérisé par des évènements oscillatoires semblables à l'humain : le sommeil lent (réunissant les caractéristiques du SL 1, 2 et 3 de l'humain) et le sommeil paradoxal. Chez l'animal, les enregistrement polysomnographiques sont composés des enregistrements des activité électriques cérébrales et musculaires, parfois cardiaques. Durant l'éveil, l'animal est très actif, aussi bien physiquement que cognitivement, comme l'attestent les enregistrements cérébraux et musculaires : des ondes d'amplitudes et de fréquences très variables. Durant le sommeil lent, l'animal est inactif et ne bouge que pour changer de position de sommeil. Comme chez l'humain les ondes cérébrales diminuent en fréquence mais augmentent en amplitudes, les *spindles* et complexes K sont observables. Le sommeil paradoxal est caractérisé, comme chez l'humain, par des ondes cérébrales de faibles amplitudes et de fréquences hautes tandis que l'activité musculaire est totalement inerte (atonie musculaire caractéristique du SP).

La principale différence réside dans l'architecture du sommeil et la période d'apparition des états de vigilance (**Figure 5B-C**). Le sommeil des rongeurs est polyphasique. À l'inverse de l'humain, le rongeur va faire plusieurs phases de sommeil de quelques minutes, tout au long de la journée. Leur phase d'inactivité reste tout de même majoritaire en journée. En suivant la théorie évolutive de Kleitman, les rongeurs étant des proies, restent éveillés de préférence la nuit afin d'éviter d'être perçus et potentiellement attaqués par leurs prédateurs, principalement nocturnes (chouettes, renards par exemples). Chez la souris, le sommeil lent représente 90% des phases totales de sommeil et chaque phase de sommeil ne durent que quelques secondes à plusieurs minutes (Yamabe et al. 2019).

Bien que le sommeil murin soit bien décrit, un flou existe sur la discrimination possible de plusieurs phases de sommeil lent. Plusieurs études ont tout de même observé trois stades de SL semblables aux stades de sommeil lent humains (Lacroix et al. 2018). De plus, notre équipe a réussi à mettre au point une méthode d'analyse des enregistrements électroencéphalographiques, validée au travers d'une publication scientifique qui subdivisent bien trois stades de SL chez le rat, nommés « *Slow wave sleep 3* » (Claverie et al. 2023). Ces trois stades possèdent les mêmes caractéristiques oscillatoires et proportionnelles que chez l'humain.

B.2. Structures cérébrales associées aux états de vigilance

Le sommeil et ses différents stades sont très bien caractérisés, notamment grâce aux études menées chez le chat par Bremer dès le début du XXème siècle (F Bremer 1935; Frédéric Bremer 1949). Des études postérieures ont complété ces premiers grands travaux chez le chat (Péon and Ibarra 1963; Serman and Clemente 1962), le singe (French and Magoun, 1952) puis la souris. Chaque stade possède ses propres circuits neuronaux et neurotransmetteurs qui permettent leur activation et leur maintien. Ces circuits sont fortement interconnectés (**Figure 6**, d'après Scammell, Arrigoni, and Lipton 2017).

B.2.a. Les structures promotrices de l'éveil

Les premières affirmations de structures nécessaires à l'éveil et à son maintien viennent de Von Economo, en 1930 (Economo, 1930). En effet, à cette époque, une vague épidémique d'encéphalites léthargiques touchait toute l'Europe. Le symptôme majoritaire était, comme son qualificatif l'indique, la durée importante de sommeil des patients, allant jusqu'à plus de 20 heures de sommeil. Les autopsies de ces patients ont révélé des lésions communes dans le tronc cérébral et le thalamus.

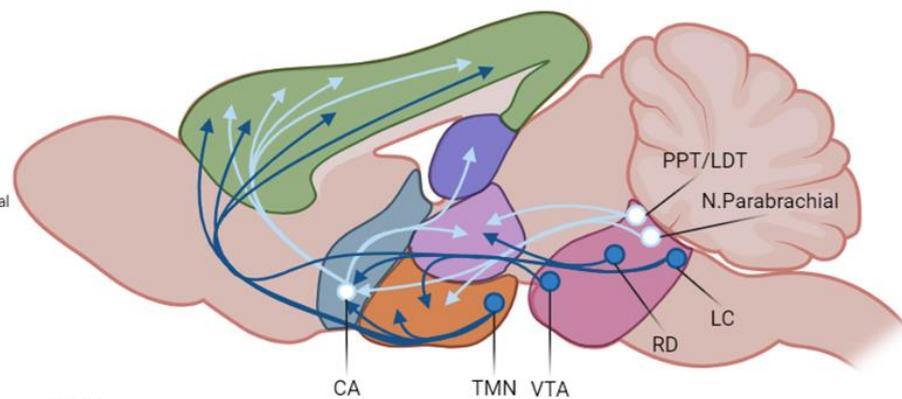
Quelques années plus tard, le terme de voie réticulaire ascendante a émergé. Les principaux neurotransmetteurs de cette voie sont l'acétylcholine et les monoamines : noradrénaline, sérotonine, dopamine et histamine. Ces monoamines ont pour principales cibles des structures plus antérieures notamment le cortex préfrontal (PFC), l'hypothalamus latéral (HL), le cerveau antérieur ainsi que d'autres régions *via* le thalamus.

A - Éveil

- Cortex cérébral
- Hippocampe
- Thalamus
- Pons
- Hypothalamus
- Cerveau antérieur basal

Afférences :

- Cholinergique
- Monoaminergique

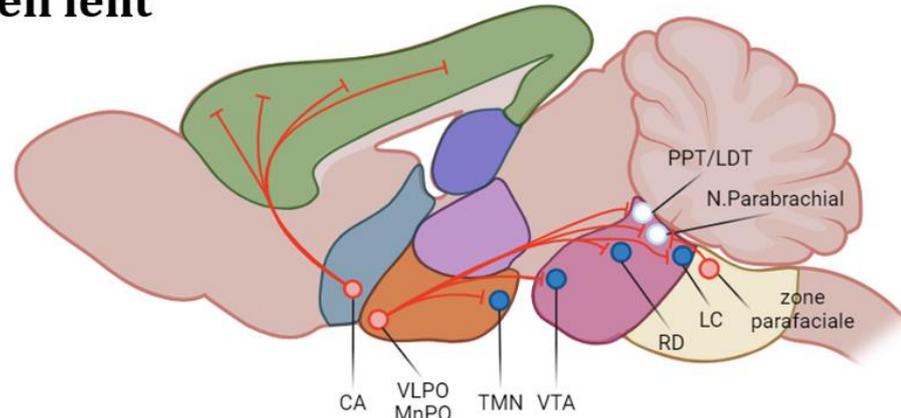


B - Sommeil lent

- Cortex cérébral
- Hippocampe
- Thalamus
- Pons
- Médulla
- Hypothalamus
- Cerveau antérieur basal

Afférences :

- GABAergiques



C - Sommeil paradoxal

- Mésencéphale
- Thalamus
- Pons
- Médulla
- Moelle épinière
- Cerveau antérieur basal

Afférences :

- GABAergiques promotrices du SP
- GABAergiques inhibitrices du SP
- glutamatergiques/cholinergiques promotrices du SP

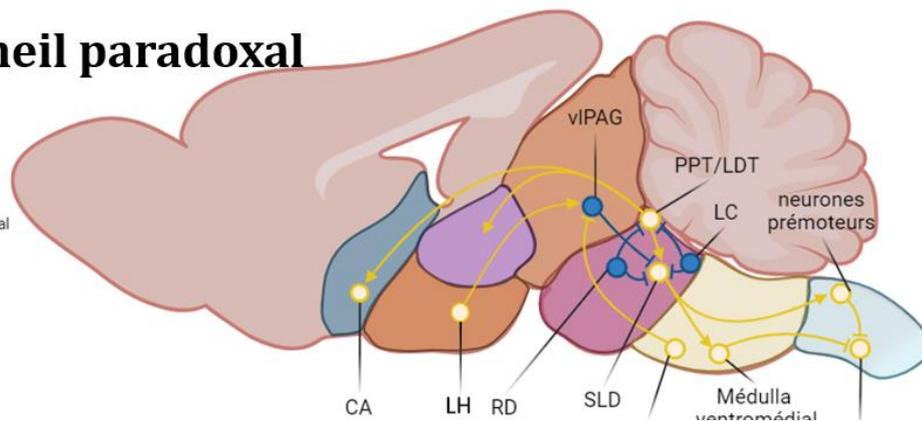


Figure 6: Structures cérébrales impliquées dans la régulation des états de vigilance.

L'éveil (A) est régulé par la libération de catécholamines et monoamines (noradrénaline, adrénaline, dopamine et acétylcholine) qui viennent inhiber le centre du sommeil lent et paradoxal. Le sommeil lent (B) est régulé majoritairement par l'aire préoptique qui vient à son tour inhiber les centres de l'éveil grâce à des projections GABAergiques. Ce mécanisme d'activation sous la forme d'interrupteur nommé le flip-flop switch. Le sommeil paradoxal (C) est quant à lui essentiellement régulé par le tronc cérébral et la moelle épinière, grâce à des inhibitions mutuelles des neurones inhibiteurs et promoteurs du sommeil paradoxal. LC, Locus Coeruleus ; CA, cerveau antérieur ; TMN, noyaux tuberomammillaires ; VTA, aire tegmentale ventrale ; RD, raphé dorsal ; PPT/LDT, tegmentum pédonculo-pontin/latéro-dorsal ; N.parabrachial, noyau parabrachial ; VLPO, noyau ventrolatéral de l'aire préoptique de l'hypothalamus antérieur ; MnPO, aire médiane de l'aire préoptique ; HL, hypothalamus latéral ; SLD, tegmentum pontin sublatéro-dorsal et vPAG, colonne ventrale de la substance grise périaqueducule. D'après (Scammell, Arrigoni, and Lipton 2017).

Le locus coeruleus et noradrénaline

Les afférences noradrénergiques du cerveau antérieur et du PFC proviennent exclusivement du *locus coeruleus* (LC), une structure nécessaire au maintien en éveil, et libère de la noradrénaline en période d'activité cognitive intense (Benarroch 2018; Holland, Robbins, and Rowe 2021; Sara 2009) notamment en période de stress (Campese et al. 2017; Chen and Sara 2007; Valentino and Bockstaele 2009). Les neurones noradrénergiques ont une activité tonique lente (environ 1 Hz) durant le sommeil lent et sont silencieux en sommeil paradoxal. Ils montrent une forte augmentation d'activité en réponse à l'intégration d'un stimulus extérieur. Le LC projette également sur les structures hypothalamiques promotrices du sommeil lent et les structures du tronc cérébral promotrices du sommeil paradoxal (**Figure 6A**) et exerce une action inhibitrice notamment grâce à la présence de récepteurs adrénergiques $\alpha 2$ sur les neurones inhibiteurs du sommeil (Saito et al. 2018).

Le tegmentum, le cerveau antérieur basal et acétylcholine

Le cortex préfrontal reçoit des afférences des noyaux du tegmentum latéral dorsal, du tegmentum pédonculo-pontin (LDT/PPT) et du cerveau antérieur basal. Cependant, tandis que le cerveau antérieur basal projette sur plusieurs zones corticales, les afférences cholinergiques du LDT/PPT sont plus disparates et peu abondantes. Malgré une répartition et proportion de ses efférences corticales plus faibles que celles du cerveau antérieur basal, la seule activation optogénétique des neurones cholinergiques du LDT suffit pour supprimer l'activité oscillatoire lente durant le sommeil lent chez la souris (Kroeger et al. 2017). Le LDT/PPT est plus complexe car il est composé de neurones responsables de l'éveil mais aussi de neurones responsables du sommeil paradoxal (neurones dits *REM-off* et *REM-on* respectivement) (**Figure 6A**).

Le raphé dorsal et sérotonine

Bien que principalement impliqué dans la régulation des états émotionnels, le raphé dorsal est impliqué dans le maintien en éveil, comme démontré par l'apparition d'insomnies chez des chats et des rongeurs ayant subi une lésion de ces noyaux (Lindsley et al. 1950; McGinty and Harper 1976; Trulson and Jacobs 1979) ou par l'activation spécifique du système sérotoninergique (Cho et al. 2017; Oikonomou et al. 2019). En effet, le raphé dorsal promeut l'éveil grâce à ses projections sérotoninergiques directement sur le cerveau antérieur basal et en inhibant les neurones promoteurs du

sommeil paradoxal du LDT/PPT et en inhibant indirectement les neurones promoteurs du sommeil lent de l'aire préoptique par leur action sur des interneurons locaux. La sérotonine aurait un rôle de maintien de l'éveil en permettant une seconde activation des autres neurotransmetteurs (**Figure 6A**).

L'hypothalamus latéral et orexine

Le rôle clé du système orexinergique dans la régulation du sommeil et de l'éveil a été démontré la première fois chez des chiens atteints de narcolepsie à la fin des années 1990. Le séquençage génomique chez les chiens atteints de narcolepsie familiale a révélé la présence de mutation du gène codant pour l'un des deux récepteurs à l'orexine (John et al. 2004; L. Lin et al. 1999; Wu et al. 2011). L'hypothalamus latéral contient tous les noyaux orexinergiques qui projettent sur le cortex cérébral, le thalamus et toutes les autres structures promotrices de l'éveil. Les innervations orexinergiques sont particulièrement denses au niveau du LC. Une fois liés à ces deux récepteurs (OX1 et OX2), les neurones sont maintenus excités pendant plusieurs minutes : l'orexine étant particulièrement importante dans le maintien en éveil de longue durée (Gotter et al. 2013).

L'aire tegmentale ventrale et dopamine

L'implication de la dopamine dans le maintien en éveil est principalement observable après l'administration aigue de cocaïne et d'amphétamines, inhibiteurs de la recapture de la dopamine (Bjorness and Greene 2021; Penetar et al. 1991), qui induisent une perte de sommeil, et principalement de sommeil paradoxal en augmentant le temps d'action de la dopamine. Les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale projettent vers les neurones orexinergiques de l'hypothalamus latéral et cholinergiques du cerveau antérieur basal. La sérotonine aurait un rôle de maintien de l'éveil en permettant une seconde activation des autres neurotransmetteurs. Tout comme la sérotonine, la dopamine projette principalement vers d'autres structures promotrices de l'éveil (**Figure 6A**).

Le noyau tubéromammillaire et histamine

Les noyaux tubéromammillaires (TMN) sont la source cérébrale unique d'histamine (**Figure 6A**). Durant l'éveil, le TMN libère de l'histamine vers les régions corticales, thalamiques et pontiques. Les projections histaminergiques vers les centres du sommeil sont denses et permettent majoritairement de renforcer le pouvoir

inhibiteur des autres neurotransmetteurs promoteurs de l'éveil sur ces structures, notamment les afférences noradrénergiques (Y.-W. Liu, Li, and Ye 2010). Bien qu'elles soient impliquées dans l'éveil, les afférences dopaminergiques et histaminergiques sont moins denses comparées aux autres afférences monoaminergiques et cholinergiques cités précédemment.

B.2.b. Les structures promotrices du sommeil lent

Le sommeil lent est quant à lui principalement régulé par des structures hypothalamiques et des projections GABAergiques (**Figure 6B**). En effet, Von Economo découvrit que certains patients atteints d'encéphalite ne présentaient non pas de fortes somnolences, mais des insomnies persistantes causées par des lésions de l'aire préoptique.

L'aire préoptique de l'hypothalamus et galanine

L'aire préoptique de l'hypothalamus est une région cérébrale essentielle dans la régulation du sommeil lent ainsi que la régulation de la température corporelle (**Figure 6B**). Cette aire est composée de deux principaux noyaux : le noyau médian et le noyau ventrolatéral (Tsuneoka and Funato 2021).

Le noyau préoptique ventrolatéral de l'hypothalamus

Le noyau préoptique ventrolatéral de l'hypothalamus antérieur (VLPO) est un petit noyau bilatéral (400x400x400 µm chez la souris) situé sur le plancher ventral du cerveau (Franklin and Paxinos 2019) et est l'aire essentielle au déclenchement au maintien du sommeil lent. Il est composé de deux types principaux de neurones GABAergiques : des neurones co-exprimant le l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et le neuropeptide galanine, nommés neurones *sleep-on*, et des interneurons inhibiteurs locaux n'exprimant que le GABA, nommés neurones *sleep-off* (Gallopain et al. 2000; Gaus et al. 2002; Y.-W. Liu, Li, and Ye 2010). L'équipe de Saper et ses collègues a montré, grâce à de l'immunohistochimie dirigée contre la protéine c-Fos (marqueur d'activation neuronale récente) que les neurones *sleep-on* sont activés spécifiquement durant le sommeil lent (Gaus et al. 2002). Ces résultats ont ensuite été confirmés par activation optogénétique des neurones galaninergiques du VLPO par l'équipe de Kroeger (Kroeger et al. 2018). Les neurones promoteurs du sommeil lent, tous GABAergiques, projettent majoritairement sur le TMN et sur la plupart des autres zones promotrices de l'éveil (LC, raphé dorsal, cerveau antérieur, et l'hypothalamus latéral). Ils ont donc un fort pouvoir

inhibiteur sur les neurones cholinergiques, monoaminergiques et orexinergiques promoteurs de l'éveil (**Figure 6B**).

Le noyau préoptique médian de l'hypothalamus (MnPO)

Tout comme le VLPO, le noyau préoptique médian (MnPO) est composé de neurones *sleep-on* et *sleep-off* et projette sur les structures promotrices de l'éveil. Cependant, ces neurones GABAergiques galaninergiques seraient principalement actifs en début de la phase de sommeil, contrairement à l'activité continue des neurones galaninergiques du VLPO. Cela suggérerait un rôle principal dans l'induction du sommeil lent du MnPO. De plus, les neurones du MnPO projettent vers les interneurons locaux du VLPO et permettraient la levée d'inhibition des neurones promoteurs du SL (Walter et al. 2019).

La zone parafaciale et le GABA

Cette zone du tronc cérébral exprime des neurones GABAergiques et glycinergiques qui projettent tous vers la zone parabrachiale, zone glutamatergique promotrice de l'éveil (**Figure 6B**). Les lésions spécifiques de la zone parafaciale ou la perturbation de sa transmission GABAergique/glycinergique entraînent une suppression du sommeil lent (Anaclet et al. 2012), tandis que l'activation ciblée des neurones GABAergiques/glycinergiques parafaciaux réduit la latence du sommeil et augmente la quantité de sommeil lent (Anaclet et al. 2014). Les neurones GABAergiques/glycinergiques parafaciaux expriment également une immunoréactivité *c-fos* associée au sommeil (Anaclet et al. 2012). Ceci indique la présence de neurones promoteur du sommeil lent dans cette zone (Alam et al. 2018).

Le cerveau antérieur basal et somatostatine

La plupart des neurones du cerveau antérieur sont promoteurs de l'éveil. Cependant, il existe également des neurones qui expriment l'acide gamma-aminobutyrique et qui sont actifs durant le sommeil lent. Ces neurones projettent vers les régions corticales. La plupart de ces neurones expriment la somatostatine (SOM) et viennent donc inhiber localement les neurones cholinergiques du cerveau antérieur basal mais également inhiber les neurones monoaminergiques des autres centres de l'éveil (Xu et al. 2015). De ce fait, le cerveau antérieur basal promeut le sommeil lent majoritairement par une action inhibitrice locale (**Figure 6B**).

B.2.c. Les structures promotrices du sommeil paradoxal

Les principales sources de régulation du sommeil paradoxal se situent dans le tronc cérébral. (**Figure 6C**)

Le tegmentum latérodorsal et pédonculo-pontin

Le premier noyau considéré comme nécessaire à l'apparition du sommeil paradoxal fut le tegmentum latérodorsal et pédonculo-pontin (LDT/PPT) du tronc cérébral (**Figure 6C**). En effet, une décharge cholinergique fut observée dans le pons durant le sommeil paradoxal chez le chat et le rongeur. De plus, l'activation optogénétique des neurones cholinergiques du PPT/LDT augmente le nombre d'épisodes de sommeil paradoxal chez la souris et augmente le nombre de transitions du sommeil lent vers le sommeil paradoxal (Dort et al. 2015). Cependant ces mêmes neurones déchargent aussi bien durant le sommeil paradoxal que l'éveil. Il existe trois types cellulaires au sein du LDT/PPT : des neurones cholinergiques, glutamatergiques et GABAergiques (H.-L. Wang and Morales 2009). En analysant le profil de décharges de ces neurones par des enregistrements juxta cellulaires (Boucetta et al. 2014) et par des expérimentations d'activation/inhibition chémogénétiques (Kroeger et al. 2017), il s'avère que la somme des trois profils de décharge à un instant t permet la transition soit vers le sommeil paradoxal soit vers l'éveil. Le LDT/PPT régule également le sommeil paradoxal par ces projections sur le noyau sublatérodorsal (SLD) du tronc cérébral, autre structure promotrice du sommeil paradoxal.

Le noyau sublaterodorsal (SLD)

Le SLD est composé essentiellement de neurones glutamatergiques (Clément et al. 2011). Ces neurones ont des efférences excitatrices denses vers les neurones pré moteurs glycinergiques de la médulla ventromédiane et le reste de la moelle épinière (**Figure 6C**). Ces inhibitions sont la cause de l'atonie musculaire caractéristique observée lors du sommeil paradoxal. En effet, l'inhibition des neurones glutamatergiques du SLD évite l'apparition de l'atonie musculaire durant le sommeil paradoxal chez la souris et inversement, l'activation de ces neurones induit une cataplexie (perte soudaine de tonus musculaire)(Torontali et al. 2019), symptôme caractéristique des patients atteints de narcolepsie, un des troubles du sommeil paradoxal.

L'aire préoptique

Bien que majoritairement promotrice du sommeil lent, il existe des sous-régions impliquées dans l'induction du sommeil paradoxal dans l'aire préoptique. Il existe notamment un sous-groupe de neurones galaninergiques accolés au VLPO dans la région dorsale et médiale, nommé *VLPO étendu* qui augmente l'émergence du sommeil paradoxal. En effet, il a été montré qu'une lésion de cette zone était associée à une suppression du sommeil paradoxal (Lu et al. 2000) et que l'augmentation expérimentale du sommeil paradoxal était corrélée à une augmentation du nombre de cellule c-FOS+ spécifiquement dans cette région étendue du VLPO et non dans le VLPO chez le rat (Lu et al. 2002). De plus, le MnPO est aussi impliqué dans l'émergence du sommeil paradoxal : il a été montré que la décharge de certains neurones du MnPO augmentait exclusivement pendant le sommeil paradoxal chez le rat (Suntsova et al. 2002).

La substance grise périaqueducal ventrale

La substance grise périaqueducal, et principalement la colonne ventrale, est une autre structure du tronc cérébral impliquée dans la régulation du sommeil paradoxal (**Figure 6C**). En effet, l'inhibition de la vPAG et du noyau réticulaire mésencéphalique par injection de muscimol entraîne une augmentation marquée du sommeil paradoxal, tandis que la désinhibition de cette région avec de la bicuculline diminue le sommeil paradoxal (Sapin et al. 2009; Vanini et al. 2007). La lésion des neurones de la vPAG augmente également le sommeil paradoxal chez les rongeurs mais aussi chez les chats (Kaur Satvinder AND Thankachan 2009; Lu et al. 2006; Petitjean et al. 1975). L'immunohistochimie c-Fos suivant la privation de sommeil paradoxal a identifié un grand nombre de neurones de désactivation du sommeil paradoxal qui sont GABAergiques, et des études récentes basées sur des manipulations optogénétiques et chémogénétiques ont démontré que l'activation/l'inhibition des neurones GABAergiques du vPAG diminue/augmente le sommeil paradoxal (Hayashi et al. 2015; Lu et al. 2006; Sapin et al. 2009; F. Weber et al. 2018).

B.2.d. Le modèle « flip-flop switch »

Chacune des structures promotrices des états de veille/sommeil est en étroite interaction avec les autres structures dans un processus que l'on pourrait qualifier d'interrupteur : le modèle *flip-flop switch*. Ce modèle a été décrit pour la première fois par Saper et ses collègues en 2001. En effet, tout comme les neurones promoteurs et

inhibiteurs du sommeil paradoxal du pons, les centres d'éveil et de sommeil semblent être en inhibition mutuelle. Ce système permettrait, par l'absence d'intermédiaire, le passage rapide et stable d'un état vers un autre.

Durant l'éveil, les noyaux monoaminergiques (noradrénaline et dopamine) et cholinergiques du tronc cérébral ainsi que les noyaux histaminergiques du noyaux tubéromammillaires et sérotoninergiques du raphé dorsal, viennent inhiber les neurones galaninergiques de l'aire préoptique (VLPO et MnPO). Les neurones orexinergiques de l'hypothalamus latéral, quant à eux, viennent renforcer l'action monoaminergique sur l'hypothalamus antérieur. Les neurones du VLPO ne possédant pas de récepteurs à orexine, l'action orexinergique est principalement stabilisante.

Durant la phase de sommeil, les neurones *sleep-on* du VLPO viennent inhiber les structures monoaminergiques, cholinergiques et orexinergiques.

Qu'en est-il du sommeil paradoxal ? En effet, dans ce modèle ne sont présentés uniquement les transitions sommeil lent vers l'éveil et inversement. Saper a donc renforcé son modèle en 2013 et a proposé un ***flip-flop switch en cascade*** (Saper 2013). Durant l'éveil, les centres d'éveil viennent inhiber l'aire préoptique comme décrit précédemment, mais aussi les neurones promoteurs du sommeil paradoxal du tronc cérébral (LDT/PPT et SLD). Ceci empêche l'entrée en sommeil paradoxal comme premier état de sommeil. Le système est stabilisé par l'orexine provenant de l'hypothalamus latéral qui à la fois active les neurones promoteurs de l'éveil et les neurones inhibiteurs du sommeil paradoxal du tronc cérébral (qui eux-mêmes exercent une inhibition sur les neurones promoteurs du sommeil paradoxal locaux).

Les trois principaux états de vigilances (éveil, sommeil lent et sommeil paradoxal), sont finement contrôlés par des structures et des neurotransmetteurs spécifiques à chacun. L'éveil est principalement déclenché par les neurotransmetteurs monoaminergiques et cholinergiques du tronc cérébral projetant vers les régions antérieures du cerveau. Le sommeil lent est induit et maintenu grâce à des efférences inhibitrices hypothalamiques tandis que le sommeil paradoxal est essentiellement activé par une action excitatrice des fibres du tronc cérébral. Les transitions stables et rapides d'un état à l'autre sont possibles à la fois grâce aux inhibitions mutuelles des centres d'éveil et du sommeil et à l'action stabilisatrice du système orexinergique sur les centres éveils.

B.3. Régulations des états de vigilances, variabilité interindividuelle

Il faut de même rappeler que l'architecture du sommeil est régulée par des variables biologiques, environnementales et parfois cliniques, soumis à des variabilités interindividuelles. Parmi les variables biologiques, deux processus complémentaires sont essentiels à la régulation des états de vigilances : le rythme circadien et la pression de sommeil, nommés respectivement processus C et S.

B.3.a. Le processus C : régulation du sommeil par le rythme circadien

Que ce soit chez l'humain ou les autres animaux présentant des états de sommeil, les cycles jour/nuit ont un rôle nécessaire dans la régulation de ces états de vigilance. En effet chaque être vivant terrestre est soumis à ces alternances d'expositions lumineuses dictées par les rotations terrestres autour du soleil. La lumière est l'indice comportemental le plus puissant qui module la période et la phase de ces rythmes endogènes. Ces indices sont des « donneur de temps », ou *zeitbegers* en allemand, termes donnés pour la première fois par le scientifique Jürgen Aschoff en 1960. Un rythme circadien correspond à l'ensemble des processus physiologiques, comportementaux et cognitifs qui oscillent sur un cycle de 24 heures. De ce fait, cette horloge interne répond principalement à la luminosité naturelle changeante du jour et de la nuit. Le sommeil mais également la température corporelle, l'appétit et la libération hormonale sont régulés essentiellement par cette horloge interne circadienne. Ces fonctions ont la particularité d'être maintenues même en l'absence d'autres stimuli extérieurs. Chez les mammifères, une structure cérébrale est nécessaire et suffisante pour l'intégration de ces changements externes et la régulation des processus biologiques internes soumis à ces oscillations journalières : le **noyau suprachiasmatique** (NSC), situé dans l'hypothalamus (Hastings, Maywood, and Brancaccio 2018).

Malgré une majorité de neurones GABAergiques, l'action promotrice ou inhibitrice du NSC est dépendante de la structure cérébrale innervée. Le maintien constant des fonctions soumises aux variations jour/nuit malgré l'absence de stimuli extérieurs est possible grâce à l'activité oscillatoire de ces neurones. La régulation de cette activité oscillatoire neuronale ne sera pas explicitée ici mais nous pouvons tout de même résumer brièvement la régulation par une boucle de rétrocontrôle négatif cyclique (24 heures).

La principale source de régulation de cet oscillateur interne est la lumière. Le NSC reçoit des afférences sensorielles en provenance de la rétine via le tractus rétino-hypothalamique. Le NSC est subdivisé en deux sous-régions : le noyau (« *core* », NSCc) et l'enveloppe (« *shell* », NSCs). Après intégration des informations visuelles, les projections du NSC vers l'épiphyse (ou glande pinéale) entraînent la libération de la mélatonine durant la nuit. Ce neurotransmetteur est impliqué dans de nombreux processus physiologiques dont la régulation corporelle et la glycémie. Étant libérée la nuit, la mélatonine a un effet hypnogène chez l'individu. En effet, il est courant, lors d'insomnie passagère de recommander une courte cure de mélatonine exogène avant d'aller se coucher car celle-ci raccourcit le temps de latence de sommeil et augmente la durée et la qualité du sommeil (Xie et al. 2017). Le NSC projette des fibres excitatrices sur les centres de l'éveil via l'hypothalamus latéral et des fibres inhibitrices sur les centres du sommeil et agit de manière cyclique sur ces structures.

B.3.b. Le processus S : la pression homéostatique

En plus du processus C neuronale, un second processus humoral, nommé S, entre en jeu. Au cours de la période d'activité, des facteurs hypnogènes endogènes s'accumulent. Leur accumulation lente induit, en fin de journée chez les espèces diurnes (humain par exemple) et en fin de nuit chez les espèces nocturnes (rongeurs par exemple), favorise l'entrée en sommeil. On parle alors de pression de sommeil. Plus la durée d'éveil sera longue, plus la pression de sommeil sera élevée. Il existe de plusieurs substances endogènes ayant cette action hypnogène, dont l'adénosine.

Durant la période d'éveil, l'activité cellulaire est à son maximum dans l'ensemble de l'organisme. Le principal apport énergétique des cellules provient de l'adénosine triphosphate (ATP), provenant indirectement de la nourriture et de la respiration mitochondriale. L'adénosine est la molécule restante de la cascade de dégradation de l'ATP en adénosine monophosphate par hydrolyse. Cependant une concentration constante minimal de ce neuromodulateur est maintenue grâce à une enzyme à action bidirectionnelle qui permet soit sa formation soit sa dégradation. La concentration d'adénosine est donc un marqueur de déficit énergétique et d'activité prolongée: plus la concentration en adénosine et la déplétion en ATP sont élevées plus la pression de sommeil est élevée (Anna V Kalinchuk et al. 2003; Porkka-Heiskanen et al. 1997).

Quatre récepteurs à l'adénosine sont connus à ce jour, mais deux sont exprimés en plus grande quantité : le récepteur à adénosine A₁ et le récepteur A_{2Ab} (Sheth et al. 2014). Ainsi, l'adénosine favoriserait le sommeil par l'action principale de ces deux récepteurs inhibiteurs. Bien que le rôle spécifique de chacun de ces récepteurs ne soit pas totalement identifié, l'effet hypnogène de l'adénosine semble passer principalement par l'intermédiaire de A₁ (M. Lazarus et al. 2019). L'accumulation du neuromodulateur entraîne l'activation des centres du sommeil et l'inhibition des centres d'éveil. En effet, des enregistrements intracellulaires sur tranches de cerveau de rat ont montré que l'injection d'adénosine entraînait la désinhibition indirecte des neurones *sleep-on* du VLPO via l'inhibition de leurs afférences inhibitrices (Morairty et al. 2004), tandis qu'elle entraînait l'inhibition des neurones du LC (Shefner and Chiu 1986).

La caféine est la substance psychoactive la plus consommée au monde (Evans, Richards, and Battisti 2024). En effet, elle est un antagoniste des récepteurs A₁ et A_{2A} et son ingestion entraîne une augmentation temporaire de la vigilance et des performances cognitives et bien sûr une diminution temporaire de la fatigue (Clark and Landolt 2017). Cette boisson est très appréciée notamment des athlètes et des travailleurs à horaires décalés. Cependant, nous ne sommes pas tous égaux face aux effets de son ingestion ! Certaines personnes boiront du café et n'en tireront aucun bénéfice (ni les performances cognitives améliorées ni la baisse de fatigue) tandis que d'autres ne peuvent plus boire de café après 14h00 s'ils veulent pouvoir dormir la nuit. Cela reflète une variabilité génétique interindividuelle de l'activité des récepteurs à l'adénosine. En effet, il existe un polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP) du récepteur A_{2A} chez l'humain : les porteurs des allèles thymine/thymine ont des récepteurs peu sensibles à la caféine, tandis que la substitution d'une Thymine pour la cytosine (pour 10% de la population seulement (Jacobson et al. 2022)) sur le gène des récepteurs A_{2A} entraîne une augmentation de la sensibilité du récepteur pour la molécule active du café (Clark and Landolt 2017).

D'autres facteurs hypnogènes existent, comme la prostaglandine D₂, produite par les leptoméninges (arachnoïdes et pie-mère, méninges souples situées sous la dure-mère) et se retrouve dans le liquide céphalo-rachidien. La concentration est variable et suit un rythme parallèle à celui du cycle jour/nuit. Cette molécule entraîne l'augmentation de la concentration extracellulaire d'adénosine, notamment via une libération astrocytaire, qui induit une activation des neurones promoteurs du sommeil

lent dans le VLPO (Scharbarg et al. 2023). Le monoxyde d'azote, une molécule vasodilatatrice comme la prostaglandine, agit de la même manière en augmentant la concentration extracellulaire d'adénosine. Notamment, sa concentration dans le cerveau antérieur basal augmente nettement après une privation de sommeil (A V Kalinchuk et al. 2006).

Le sommeil est donc régulé parallèlement par un processus neuronal (processus C) reposant sur le rythme circadien et un processus homéostatique reposant sur l'accumulation d'une pression de sommeil (processus S). Tandis que la pression de sommeil indique essentiellement le moment propice à l'endormissement, l'horloge circadienne a principalement un rôle éveillant. Ces deux processus sont donc en étroite collaboration : on parle tout simplement d'un modèle à double processus (*two-process model*).

B.3.c. Le « Two-process model »

Ainsi, la probabilité qu'un individu s'endorme dépend de la pression de sommeil accumulée et de la phase du cycle circadien : l'Humain s'endormira préférentiellement le soir (ou à la nuit tombée) tandis que la souris tombera dans le sommeil plus facilement au levé du jour (ou à l'allumage des lumières de l'animalerie).

D'après ce modèle, apporté par Borbely en 1982, le processus S aurait un seuil haut, indiquant l'endormissement de l'individu, et un seuil bas, indiquant le réveil. Durant l'éveil, la pression de sommeil augmente exponentiellement jusqu'à atteindre le seuil haut. La phase de sommeil permet, grâce aux fonctions réparatrices et métaboliques du sommeil, de faire baisser exponentiellement la pression de sommeil jusqu'au seuil bas. Une fois ce seuil dépassé, l'individu se réveille.

L'horloge circadienne est principalement un rôle de modulateur : en effet, le cycle circadien est sensible au changement de saison, avec une augmentation du temps de sommeil en hiver comparé à l'été (Stoohard et al. 2017). On peut retrouver ce phénomène chez les souris de laboratoire avec le décalage ou l'augmentation/diminution du temps de lumière. En décalant l'heure d'allumage des lumières d'une heure, on retrouve un décalage de l'heure d'endormissement d'une heure chez la souris (Mendoza 2021). Ce modèle est très bien expliqué avec le rebond de sommeil observé après une restriction de sommeil et inversement une réduction du temps de sommeil après une sieste un repos forcé (Kitamura et al. 2016). Bien que ce

modèle permette d'expliquer la régulation des transitions veille→sommeil→veille, il ne permet pas d'expliquer la régulation des transitions des états de sommeil lent vers le sommeil paradoxal. Les processus sus-jacents restent encore débattus. Nous avons vu que le LDT/PPT était à la fois nécessaire à l'émergence de l'éveil, mais aussi à celle du sommeil paradoxal. Le choix entre les deux états dépendrait de la somme des profils de décharges des neurones cholinergiques, glutamatergiques et GABAergiques de la structure cérébrale (H.-L. Wang and Morales 2009). Il serait tout à fait envisageable que les transitions entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal suivent cette même loi. En Effet, l'équipe de Suntsova a proposé en 2002 que les profils de décharges des neurones de l'aire préoptique seraient à l'origine de l'émergence soit de sommeil lent soit du sommeil paradoxal chez le rat (Suntsova et al. 2002).

Le sommeil est régulé par des variables biologiques, comportementales et parfois cliniques, avec deux processus essentiels : le processus circadien (C) et la pression homéostatique (S). Le processus C, régi par le rythme circadien, est influencé par la lumière et est régulé par le noyau suprachiasmatique (NSC) dans l'hypothalamus. Ce processus influence la libération de mélatonine, régulant le sommeil et d'autres fonctions physiologiques. Le processus S, basé sur la pression homéostatique, implique l'accumulation d'adénosine pendant l'éveil, favorisant le sommeil lorsqu'elle atteint des niveaux élevés. Les récepteurs A1 et A2A de l'adénosine sont impliqués dans la modulation du sommeil. Le modèle à double processus (ou *two-process model*) suggère que le sommeil dépend de la pression de sommeil accumulée (S) et de la phase du cycle circadien (C). Ce modèle explique les transitions veille-sommeil-veille mais ne clarifie pas complètement les transitions entre les états de sommeil léger (SL) et paradoxal (SP), qui restent débattues.

B.4. Sommeil et fonctions cognitives d'intérêt

Tout comme la réponse de stress, le sommeil est un état physiologique, comportemental et cognitif régi par des processus complexes mais nécessaires à la survie de l'individu. Une qualité et une quantité de sommeil optimales sont synonymes de fonctions et performances physiologiques, comportementales et cognitives optimales. Nous citerons ici une liste non exhaustive de ces fonctions.

B.4.a. Sommeil et modulation du système immunitaire

Lorsque nous sommes malades (rhumes, rhinopharyngite, etc...), le besoin inconditionnel de dormir, marqué par l'allongement du temps passé au lit et l'état de somnolence lors de certaines infections, met en avant la forte interaction entre le sommeil et le système immunitaire.

Le système immunitaire est une fonction vitale de l'organisme et a pour rôle principal de protéger l'organisme contre tout élément pathogène extrinsèque nuisible à son homéostasie. Il existe deux types de réponse immunitaire : une réponse innée, lors de la première rencontre avec un agent pathogène et une réponse immunitaire acquise qui se met en place lors de l'entrée d'un pathogène déjà rencontré dans l'organisme. Dans les deux cas, le système immunitaire comporte trois lignes de défenses. La première ligne de défense, la barrière physique de l'organisme, évite l'entrée du pathogène dans l'organisme. Il s'agit des organes et tissus en contact direct avec l'environnement (la peau, les muqueuses digestives et respiratoires...). Certains agents pathogènes traversent avec succès cette première ligne de défense et entrent dans l'organisme. La réponse du système immunitaire se met en marche et dépend alors du type d'agents pathogènes rencontrés. S'il s'agit d'une nouvelle molécule, la réponse immunitaire innée est activée et implique en majorité les cellules immunitaires et des protéines non spécifiques de la molécule exogène. Ces facteurs innés, les macrophages et les neutrophiles, sont présents dans les cellules et le sang et vont venir phagocyter la molécule. Les fragments de la phagocytose sont ensuite reconnus et détruits par les cellules T. D'autres protéines et cellules immunitaires sont recrutées dans la zone infectée afin d'enclencher une réponse pro-inflammatoire (sudation, rougeur, douleur...). S'il s'agit d'un agent pathogène déjà rencontré au préalable, la troisième ligne de défense se met en place : la réponse immunitaire acquise. Cette fois-ci la réponse immunitaire n'est pas maintenue au site d'infection mais engage tout l'organisme. Elle implique deux types de globules blancs : les lymphocytes B et T. Les lymphocytes B représentent la première action de la défense immunitaire acquise et ils sont responsables de la reconnaissance du pathogène par l'organisme. La digestion du pathogène par le lymphocyte B entraîne l'apparition d'un complexe d'histocompatibilité lié à l'antigène à la membrane du lymphocyte B. Celui-ci est reconnu par le lymphocyte T qui va alors s'activer pour libérer des cytokines. Ces cytokines sont responsables de la

maturation des lymphocyte B en cellules B productrices d'anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène, appelées cellules mémoires. Le système immunitaire est alors prêt pour une prochaine rencontre. Lorsque l'anticorps se lie à l'antigène, le complexe formé initie une série de signalisations immunitaires finissant par la destruction de l'élément pathogène.

Tout comme le sommeil, le système immunitaire est soumis à l'horloge circadienne de l'organisme. En effet, la production, maturation et prolifération des cellules immunitaires suivent un cycle oscillatoire de 24 heures. La phase de sommeil (la nuit pour l'humain et le jour pour la souris) est marquée par une phase pro-inflammatoire, avec une augmentation de la circulation sanguine des cellules hématopoïétiques et des cytokines. Le début du sommeil est marqué par une libération augmentée des cellules immunitaires matures par la moelle osseuse (Besedovsky, Lange, and Haack 2019). De plus, il a été montré que les souris étaient plus sensibles à la détection des pathogènes durant leur phase active, ce qui est dû à l'augmentation des composés du système immunitaire inné durant cette phase.

Le système immunitaire est aussi nécessaire à l'endormissement : en effet les concentrations d'interleukines sont maximums en début de sommeil et seraient associées à l'augmentation du temps de sommeil lent (Besedovsky, Lange, and Haack 2019; Szelényi 2001).

Le sommeil est étroitement lié au système immunitaire, et une interaction significative est observée lorsque l'individu est malade. Le système immunitaire, vital pour la protection contre les agents pathogènes, comporte des réponses innées et acquises. Le sommeil suit une horloge circadienne, avec des phases pro-inflammatoires marquées par des augmentations de cellules immunitaires et de cytokines. Le système immunitaire est également nécessaire à l'endormissement, avec des concentrations maximales d'interleukines au début du sommeil.

B.4.b. Sommeil et consolidation mnésique

Nous avons vu plus tôt les différents types de mémoire et les structures cérébrales associées.

La mémoire à court terme est régulée par le cortex frontal. L'information est ensuite traitée : si elle est considérée comme non pertinente et non nécessaire à la

survie de l'individu, celle-ci est oubliée ; si elle est en revanche nécessaire, elle sera alors soumise à un processus de **consolidation** et sera transférée du cortex préfrontal aux autres structures spécifiques de la mémoire à long-terme, notamment l'hippocampe et l'amygdale dans le cas de la mémoire déclarative épisodique. **La consolidation mnésique est majoritairement régulée lors du sommeil.**

De nouveau, les exemples du quotidien montrent le fort lien entre le sommeil et les performances mnésiques : une mauvaise nuit de sommeil aura un impact négatif sur les performances scolaires des élèves et principalement dans la restitution de leur connaissance des cours (Okano et al. 2019; Vedaa et al. 2019).

En laboratoire, il a été montré que le manque de sommeil (obtenu par privation) est fortement corrélé à l'augmentation du taux d'oubli d'éléments de la mémoire épisodique et de la mémoire associative chez l'humain (Ashton et al. 2020; Guttesen et al. 2023) et la souris (Colavito et al. 2013; Patti et al. 2010). De manière opposée, une sieste de moins de 90 minutes permet une rétention de plus de mots chez de jeunes adultes (Scullin et al. 2017) et l'augmentation de la période de sommeil chez la souris permet d'améliorer les performance mnésique (Cai et al. 2009; Pittaras et al. 2022).

Mais pourquoi le sommeil est-il le moment le plus opportun pour le processus de consolidation ?

L'intégration et le stockage d'un ensemble d'informations sensorielles et physiologiques sont dépendantes de l'attention qui leur ait porté à l'instant t . En effet, la trace mnésique est extrêmement labile et est sensible aux interférences (on ne peut mémoriser un numéro de portable et maintenir simultanément une conversation). La **théorie de la mémoire en deux étapes** propose que la mémoire déclarative soit d'abord encodée rapidement dans un centre de stockage efficace mais sensible aux interférences (hippocampe) pour ensuite être transféré dans un centre de stockage à long terme plus stable, le néocortex. Le sommeil étant l'état pendant lequel le seuil de réactivité aux stimuli -interférences- extérieurs est la plus basse, la consolidation est alors plus efficace qu'en journée, plus sujet aux oublis.

Quel est l'implication du sommeil lent et du sommeil paradoxal dans la consolidation mnésique ?

L'effet du sommeil sur la mémoire est principalement étudié par privation de sommeil, soit totale (en empêchant l'individu de dormir) soit par une privation sélective du sommeil lent ou paradoxal. Chez l'humain, la privation de sommeil paradoxal se fait en observant l'enregistrement polysomnographique. Une fois le début du sommeil paradoxal décelé, l'individu est réveillé par le personnel médical. Chez l'animal, la privation spécifique se fait grâce à l'expérience du pot de fleur. En effet, le sommeil paradoxal est caractérisé par une perte totale de tonus musculaire. L'animal est donc placé sur une étroite plateforme entourée d'eau. Quand l'animal entre en sommeil paradoxal, la perte de tonus musculaire va le déséquilibrer et le faire tomber dans l'eau et ainsi le réveiller.

Plusieurs expériences contradictoires menées chez l'animal sont à l'origine de deux hypothèses : **une dualité ou séquentialité du rôle des états de sommeil** sur la consolidation mnésique.

Le processus double (*dual process hypothesis*) affirme que les stades de sommeil interviennent chacun dans un type de mémoire spécifique. Cette théorie est supportée majoritairement par des études faites chez l'humain dans le paradigme de la demi-nuit : il repose sur le constat que la première moitié de la nuit est majoritairement composée de sommeil lent tandis que la seconde moitié de la nuit est majoritairement composée de sommeil paradoxal. Les participants accomplissent donc des tâches de mémorisation suivi soit par un couché tôt soit un couché tard. Ces études ont montré que le sommeil lent permet la consolidation de la mémoire déclarative tandis que le sommeil paradoxal permet la consolidation de la mémoire implicite (Ackermann and Rasch 2014; Plihal and Born 1999; Yaroush, Sullivan, and Ekstrand 1971).

La séquentialité du sommeil soutient que les deux stades de sommeil sont nécessaires à la consolidation de toutes les mémoires mais que l'enchaînement sommeil lent→sommeil paradoxal serait la clé de la consolidation mnésique. Des études faites chez le rongeur vont dans ce sens : une privation totale de sommeil et une privation du sommeil paradoxal chez le rat induisent une augmentation du temps passé dans le bras fermé aversif d'un labyrinthe en croix après entraînement (Patti et al. 2010). Le principal défaut des privations de sommeil forcé est qu'elle ajoute la composante stress,

qui agit également sur les performances. Ceci peut expliquer le manque de données cohérentes entre les deux théories.

La consolidation mnésique, en particulier la consolidation de la mémoire à long terme, est fortement régulée pendant le sommeil. Des études montrent que le manque de sommeil est corrélé à une augmentation de l'oubli mnésique, tandis que le sommeil, aussi bien le sommeil paradoxal (SP) que le sommeil lent (SL), améliore la rétention mnésique. La consolidation est plus efficace pendant le sommeil en raison d'une réactivité réduite aux interférences externes. Deux hypothèses sont discutées : la dualité des stades de sommeil, chacun influant sur un type spécifique de mémoire, et la séquentialité, suggérant que l'alternance entre sommeil lent et sommeil paradoxal est cruciale pour la consolidation. Cependant, des résultats apportent une nuance à ces recherches : en effet, la consolidation mnésique dépend aussi de l'état émotionnel de l'individu.

B.4.c. Sommeil et régulation des émotions

Les émotions sont souvent confondues avec les sentiments. Pourtant ces deux termes ne sont pas interchangeables. En effet tout est une question de temps. Premièrement, les émotions se manifestent et ont une durée limitée car elles sont la réponse à un stimulus. Les sentiments sont un mélange d'émotions dont l'action plus longue a des conséquences cognitives. Par exemple, la colère est une réaction immédiate lors d'une dispute tandis que le ressentiment est une colère permanente dirigée contre la personne présente lors de cette dispute.

Tout comme la réponse de stress, les émotions ont un rôle clé dans la survie de l'individu (LeDoux 2000, 2003). En effet, la composante émotionnelle conditionne la fiabilité et la durabilité de l'apprentissage et de la consolidation mnésique : après être tombé de vélo, qui a provoqué une douleur et une émotion de peur, l'enfant aura une certaine appréhension à remonter dessus. Cette mémoire aversive lui permet d'être plus prudent lors des prochaines sessions de vélo. De même l'émotion conditionne la vitesse d'apprentissage : on apprend plus vite si on s'amuse et plus lentement si on s'ennuie. L'état émotionnel interfère avec l'attention et la motivation, via l'activité de l'amygdale,

(E. A. Phelps 2004). L'expérience émotionnelle est divisée en trois composantes : une réponse physiologique, une expérience subjective et une réponse comportementale.

Chez l'animal, on étudie majoritairement les émotions par la réponse comportementale de l'animal provoquée par un stimulus aversif/appétant : le choc électrique provoque une réponse d'immobilité ou d'échappement et même une réponse faciale caractéristique (Dolensek et al. 2020), tandis qu'il a été montré que le rat apprécie particulièrement les chatouilles (LaFollette et al. 2017). Plusieurs études cliniques suggèrent un rôle clé du sommeil dans la régulation des émotions : une privation de sommeil est négativement corrélée à la régulation émotionnelle des stimuli négatifs (Thompson et al. 2022; Yoo et al. 2007). De plus, l'effet de la privation de sommeil ou de l'insomnie est principalement observable dans le fonctionnement de la vie quotidienne : la réactivité émotionnelle négative est significativement augmentée, tandis que la réactivité émotionnelle aux stimuli positifs est atténuée (Cluydts 2003; Zohar et al. 2005). De manière plus générale, il est reconnu et accepté que les troubles du sommeil sont à la fois un symptôme mais aussi un facteur de risque des maladies psychiatriques lié à l'humeur (dépression, bipolarité, etc..) et aussi lié au stress et à l'anxiété (TSPT, agoraphobie...)(Krystal 2012).

Le sommeil lent et le sommeil paradoxal ont un rôle différentiel dans la régulation émotionnelle. Les rêves se formant durant le sommeil paradoxal ont un rôle crucial dans la régulation émotionnelle. En effet, les rêves associés au sommeil paradoxal seraient « plus vivants » émotionnellement que le sommeil lent, ou les rêves paraissent plus passifs et neutres. Les rêves, et principalement les cauchemars, auraient une fonction thérapeutique : le détachement du corps (atonie musculaire) de la réactivité émotionnelle liée au cauchemar permettrait une régulation émotionnelle négative efficace (extinction de la peur associative par exemple). Le sommeil paradoxal serait alors un modulateur émotionnel, principalement des stimuli négatifs (Davis et al. 2007; El-Solh 2018; Lancel et al. 2021; Pillar, Malhotra, and Lavie 2000).

Le sommeil lent aurait un rôle de régulateur émotionnel et essentiellement dans l'extinction de la peur conditionnée. En effet, il a été montré que réexposer un rongeur à l'odeur associée à un choc électrique spécifiquement pendant le sommeil lent permettait d'améliorer l'extinction des comportements de peur associés au choc électrique (Hauner et al. 2013). De plus, la consolidation de la mémoire contextuelle émotionnelle serait

fortement associée à l'apparition des *ripples* hippocampiques présent durant le sommeil lent (Girardeau, Inema, and Buzsáki 2017).

Les émotions, clés pour la survie, influencent l'apprentissage et la consolidation mnésique. Le sommeil joue un rôle important dans la régulation émotionnelle. La privation de sommeil est liée à une réactivité émotionnelle négative accrue, tandis que le sommeil paradoxal est associé à une régulation émotionnelle, en particulier pour les stimuli négatifs. Les rêves liés au sommeil paradoxal ont un caractère émotionnel intense, tandis que le sommeil lent est impliqué dans l'extinction de la peur conditionnée et la régulation émotionnelle positive.

C. Interaction Stress et sommeil

C.1. Effet du stress sur le sommeil : notion de réactivité au sommeil

Qu'un stress soit adapté ou non régulé, celui-ci induit des changements physiologiques, comportementaux et cognitifs, dont des altérations du sommeil. Ces altérations peuvent être objectives (insomnie, apnées ...) comme subjectives (rêves et cauchemars). Les résultats complexes et parfois contradictoires des nombreuses études précliniques suggèrent fortement que les effets du stress sur le sommeil ne sont pas aussi simples. Le stress et le sommeil étant deux processus dont la régulation est complexe, leur interaction l'est tout autant. Les variations de l'architecture du sommeil sont dépendantes à la fois des paramètres de l'agent stressant (à savoir sa durée, son intensité, sa contrôlabilité et sa prédictibilité) mais aussi des caractéristiques intrinsèques propres à chaque individu (expérience, personnalité et auto-évaluation émotionnelle).

C.1.a. Effets de la sévérité de l'agent stressant sur le sommeil

La réactivité au sommeil désigne le degré auquel un agent stressant perturbe le sommeil et induit des réponses comportementales aiguës perturbatrices du sommeil face au stress. D'autres termes utilisés pour décrire cette réactivité incluent la sensibilité du système de sommeil ou encore la vulnérabilité à l'insomnie liée au stress. La réactivité au sommeil est un phénomène normal. En effet, tout agent stressant, même mineur, entraine de légères fluctuations circadiennes (environnement de sommeil inhabituel par exemple) ou encore des difficultés de sommeil temporaires chez de nombreuses personnes (après une consommation de stimulants à faible dose au

mauvais moment par exemple)(Bonnet and Arand 2003; Kalmbach, Anderson, and Drake 2018).

C.1.b. Effets de l'intensité de l'agent stressant

L'intensité de l'agent stressant va principalement influencer sur la capacité de régulation de la réponse de stress et donc sur le temps de retour à l'équilibre de l'organisme. L'intensité de l'agent stressant repose à la fois sur la puissance de l'exposition et sur le temps d'exposition.

La réponse de stress est définie comme une réponse adaptative de l'organisme à tous changements de l'environnement proche. Pendant ces événements, l'attention et la concentration permettent à l'individu de réagir et intervenir rapidement si la situation l'exige. La réponse adaptée serait donc une inhibition du sommeil et une activation des centres d'éveil. La plupart des intervenants neuronaux et humoraux dans la réponse de stress ont des propriétés éveillantes (noradrénaline, CRH, acétyl-choline...). Cependant cette altération de l'éveil durant l'exposition à l'agent stressant a des répercussions sur l'architecture des épisodes de sommeil suivant. En effet, il a été montré qu'un stress aigu de faible intensité induisait un rebond de sommeil, mais également que le pourcentage de ce rebond était corrélé de façon notable à la durée de l'agent stressant (Marinesco, Bonnet, and Cespuglio 1999). Une heure de contention (stress psychologique) entraîne une augmentation significative du sommeil paradoxal (jusqu'à 85% de la durée de sommeil paradoxal par rapport au groupe control) et une augmentation modérée du sommeil lent (+25%) sur les huit heures de sommeil suivant l'immobilisation, tandis que deux heures de la même contention entraînent une augmentation plus importante de sommeil paradoxal (105%) et une augmentation mineure du sommeil lent (+9%). Aucun rebond de sommeil lent ni de sommeil paradoxal n'est observé après une contention supérieure ou égale à quatre heures. On remarque donc des corrélations spécifiques au sommeil lent (linéaire négative) et au sommeil paradoxal (corrélations en U inversé) faisant suite à un stress aigu. Ces impacts différentiels de la durée d'exposition au stress sur le sommeil sont aussi observés chez des rats ayant subi une ablation des glandes surrénales mais avec une diminution significative du rebond de sommeil paradoxal et une légère augmentation du rebond de sommeil lent après une heure d'immobilisation. Ceci suggère un effet des glucocorticoïdes sur l'architecture du sommeil.

Pour observer cette notion d'intensité, le principal modèle de stress repose sur le choc électrique. En effet, plusieurs études sur le rongeur ont regardé l'effet de l'exposition à un choc électrique sous différentes intensités sur le sommeil et la mémoire. Un autre agent stressant utilisé pour observer l'effet de l'intensité du stress sur le sommeil est l'exposition aux chocs électrique de faible intensité (0.4 mA généralement) versus forte intensité (au-delà de 1 mA). Les chocs électriques de 0,1 à 0,4 mA sont considérés comme modérée car ils entraînent des comportements anxieux aigus mais non à long terme et ne provoquent pas de déficit d'extinction de la peur conditionnée (Bali, Singh, and Jaggi 2013; Cheeta et al. 1997; dos Santos Corrêa et al. 2022; Siegmund and Wotjak 2007; Takatsu-Coleman, Patti, Zanin, Sanday, et al. 2013).

C.1.c. Nature de l'agent stressant : contrôlabilité et prédictibilité

La nature de l'agent stressant repose sur la qualité intrinsèque/extrinsèque, et sur l'atteinte physique/psychologique de l'exposition à cet agent. L'atteinte psychologique repose principalement sur la contrôlabilité du sujet sur le stress. C'est-à-dire sur sa capacité à réagir et/ou d'échapper à la situation stressante.

Le principal modèle de stress purement psychologique chez le rongeur car il n'induit aucune douleur, est la contention/immobilisation. Un rongeur soumis à une contention d'une heure entraîne un rebond léger de sommeil lent mais surtout un rebond majoritairement de sommeil paradoxal, aussi bien chez le rat (Tang, Yang, and Sanford 2007) que la souris (Peter Meerlo et al. 2001), durant les 6 premières heures de la période de lumière.

Les modèles de défaites sociales, des expositions à un congénère dominant sur 10 jours, sont principalement des expositions psychologiques. Celles-ci mettent en évidence un rebond principalement de sommeil lent, et principalement une augmentation de l'activité électriques cérébrales des ondes lentes chez le rongeur (Kamphuis et al. 2015; P Meerlo et al. 2001; Peter Meerlo and Turek 2001).

Si le stress devient trop long, trop intense et inévitable, alors le rebond de sommeil disparaît au profit d'une altération négative de la qualité et la quantité du sommeil. Le stress est alors qualifié de **stress intense**. La relation entre stress intense, modèle préclinique du trouble de stress traumatique, et les altérations du sommeil induites fait l'objet de la dernière partie de l'introduction.

C.1.d. Effet du stress sur le sommeil : cas du conditionnement aversif

Les effets des conditionnements aversifs sur le sommeil présentent des variations en fonction de la nature et de l'intensité du stress, aussi bien chez l'humain que chez le rongeur de laboratoire. Chez l'humain, une exposition à un stress régulé (modéré) conduit à un rebond de sommeil, tandis qu'un stress dépassé (intense) entraîne une insomnie (Buguet et al., 1998). De manière similaire, chez les rongeurs de laboratoire, on observe une augmentation du sommeil lent profond et paradoxal après un stress de contention, un conflit social, une exposition au froid ou un conditionnement aversif modéré. En revanche, ces phases de sommeil sont diminuées après des chocs électriques intenses (Barnes et al., 2011; Hegde et al., 2008; Hellman and Abel, 2007; Kumar and Jha, 2017; Meerlo et al., 1997; Palma et al., 2000; Rampin et al., 1991; Sanford et al., 2003a, 2010 ; Philbert et al, 2011).

Le rebond de sommeil consécutif à un stress modéré varie en fonction du patrimoine génétique, du nombre d'expositions à l'agent stressant, et semble être influencé par l'activité de l'amygdale. En effet, la stimulation de l'amygdale entraîne une augmentation du sommeil paradoxal, tandis que son inactivation pharmacologique le diminue (Sanford et al., 2006; Smith and Young, 1980).

Le stress a un impact non négligeable sur le sommeil. Mais les différentes caractéristiques de l'agent stressant (durée, intensité, contrôlabilité) engagent différentes altérations de l'architecture du sommeil. Un stress est considéré comme modéré lorsqu'il entraîne principalement un rebond de sommeil, tandis qu'un stress plus intense tendrait vers des altérations du sommeil néfaste sur le long terme. On pourrait alors penser que le rebond de sommeil suivant le stress modéré ne serait que la compensation de la dette sommeil engendrée par le stress. Du coup se pose la question : les effets du stress modéré ne seraient alors que le résultat d'une privation de sommeil ? Il s'avère que la réponse est plus complexe.

C.2. Effet du sommeil sur le stress : notion de privation de sommeil

Les effets des conditionnements aversifs sur le sommeil présentent des variations en fonction de la nature et de l'intensité du stress, aussi bien chez l'homme que chez le rongeur de laboratoire. Chez l'humain, une exposition à un stress régulé (modéré)

conduit à un rebond de sommeil, tandis qu'un stress dépassé (intense) entraîne une insomnie (Buguet et al., 1998). De manière similaire, chez les rongeurs de laboratoire, on observe une augmentation du sommeil lent profond et paradoxal après un stress de contention, un conflit social, une exposition au froid ou un conditionnement aversif modéré. En revanche, ces phases de sommeil sont diminuées après des chocs électriques intenses (Barnes et al., 2011; Hegde et al., 2008; Hellman and Abel, 2007; Kumar and Jha, 2017; Meerlo et al., 1997; Palma et al., 2000; Rampin et al., 1991; Sanford et al., 2003a, 2010).

En revanche, une exposition à un stress traumatique de forte intensité réduit les phases de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal chez le rongeur. Ces réductions sont associées à une fragmentation du sommeil lent (Philbert et al. 2011) et du sommeil paradoxal, voire à une augmentation de la densité du sommeil paradoxal (X. Liu, Tang, and Sanford 2009; Xianling Liu, Tang, and Sanford 2003; Madan et al. 2008; Pawlyk et al. 2005; Polta et al. 2013; Sanford, Fang, and Tang 2003). Il est important de noter que la réduction ou la fragmentation du sommeil paradoxal induites par un agent stressant sont observées uniquement chez les individus répondeurs, impliquant l'activation du récepteur au facteur de libération de l'hormone corticotrope, CRH1, de l'amygdale (DaSilva et al., 2011; Wellman et al., 2014, 2018). Plus récemment, l'inhibition de l'amygdale par méthode optogénétique bloque la suppression du sommeil paradoxal induite par une exposition à un stress traumatique, sans altérer le rappel mnésique d'un conditionnement de peur. Cela suggère l'implication de processus distincts entre l'induction/maintien du sommeil paradoxal et le conditionnement à la peur dans ce modèle (Machida et al., 2017).

Le sommeil est essentiel pour la consolidation mnésique et la régulation des émotions, démontrant son rôle vital dans la santé physique et mentale de l'individu. Le stress, en tant que réponse adaptative à des stimuli perçus comme menaçants ou stressants, peut exercer un impact significatif sur les schémas de sommeil, tandis que la qualité et la quantité de sommeil, à leur tour, modulent tous les aspects de la réponse de stress, de la perception de l'agent stressant, à la régulation de la réponse de stress. Cette relation bidirectionnelle entre le stress et le sommeil revête une importance particulière, non seulement en termes de compréhension des mécanismes physiologiques sous-jacents, mais aussi dans le contexte des implications pour la santé mentale et physique. L'évolution de cette relation bidirectionnelle nous intéresse particulièrement dans le cas d'un agent stressant intense et inévitable. Dans ce cas précis, les ressources énergétiques, métaboliques, cognitives et comportementales demandées sont élevées et certains organismes ne sont pas en capacité de réguler de manière adaptée leurs réponses de stress, ce qui engendre alors un épuisement de l'organisme.

Cet épuisement de l'organisme, aussi bien sur le plan physique que cognitif est à l'origine de l'émergence de pathologies chroniques, dont les troubles psychiatriques liés au stress. Parmi ces pathologies, le trouble de stress post-traumatique est le sujet de recherche de l'équipe *Neurophysiologie du stress* de l'Institut de recherche biomédicale des Armées où ces travaux de thèse se sont effectués.

II. LE TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE, QUAND L'AGENT STRESSANT DÉPASSE LES CAPACITÉS D'ADAPTATION

A. Caractéristiques du trouble de stress post-traumatique

Nous ne sommes pas tous égaux dans nos ressources pour répondre au stress. Lors de l'approche des examens (ou de l'écriture d'une thèse), le stress perçu et la réponse de stress sont variables d'un individu à l'autre. Certains ne percevront que peu de stress et vivront la situation calmement, d'autres encore ressentiront un sentiment de stress mais sauront gérer et diminuer leur niveau de stress. Finalement certains n'arriveront pas à dépasser cet état de stress et iront jusqu'à perdre leur moyen (Balaji et al. 2019; Cheema et al. 2022; Sanders and Lushington 2002). Dans les deux premiers

cas, l'individu a réussi à réguler sa réaction de stress et l'organisme est revenu à un état stable similaire à celui présent avant l'apparition de l'agent stressant, on parle alors d'individu **résilient**. Le dernier cas, quant à lui n'a pas réussi à utiliser des stratégies comportementales et cognitives adaptées à la situation, on parle alors de **susceptibilité**.

Cette susceptibilité est la source des recherches cliniques et précliniques sur les maladies liées à des traumatismes et des facteurs de stress. Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) en est un bon représentant.

A.1. Diagnostic et épidémiologie

A.1.a. Diagnostic du TSPT selon le DSM-V

Comme décrit dans le précédent chapitre, une réaction de défense se met en place lorsqu'un individu subit un événement perçu comme stressant : la réponse de sidération-fuite-combat (*freeze, flight or fight response*). La perte de contrôle de cette réponse comportementale automatique peut être soit létale soit délétère pour l'individu. En effet, la perte de contrôle affecte la prise de décision, censée être rapide et efficace, et ainsi prévient d'une réponse comportementale adaptée et efficace. La perte de contrôle est donc fortement corrélée au risque de développement et de maintien de pathologie psychiatrique comme le TSPT.

Le trouble de stress post-traumatique est une maladie psychiatrique chronique sévère qui peut se développer plusieurs mois après l'exposition, directe ou indirecte, à un événement extrêmement stressant et qui menace la vie ou l'intégrité physique : viol, accidents de la route, attentat par exemples. La symptomatologie de la pathologie est décrite dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (5^{ème} édition, DSM-5-TR). Elle se compose de 4 catégories :

- Les **reviviscences** multiples de l'évènement traumatique. Ces symptômes envahissants et involontaires se produisent aussi bien en journée (flashbacks, ruminations) que la nuit (cauchemars). Ils sont à l'origine d'une grande détresse émotionnelle en journée accompagnée d'une peur de s'endormir et de revivre ces évènements.
- Les **évitements** de tous les stimuli rappelant, même partiellement, l'évènement intensif. Ces symptômes sont une des causes du retrait voire de l'isolement sociale observé chez les patients atteints de TSPT. Ces évitements

sont aussi bien comportementaux (ne plus vouloir prendre la voiture après un accident de la route) qu'émotionnels (Tull et al. 2011) (refoulement de ces émotions, aucune confrontation avec sa peur ou sa colère) ou sociaux (moins de contact visuel avec des personnes tristes (Coll et al. 2022), préservation de soi).

- Les **altérations négatives** de l'humeur et de la cognition. Ces altérations concernent les pensées et sentiments de l'individu envers lui-même (honte, culpabilité), envers son environnement (colère, peur, horreur), ou alors de l'intérêt qu'il porte à son entourage (isolement) et à son environnement. L'individu n'arrive pas à ressentir des sentiments positifs pour des activités ou des lieux habituels. Le sentiment d'être incompris face à la maladie est aussi un facteur aggravant de l'auto-isolement.
- **Altération des états de vigilances.** L'individu est toujours en vigilance accrue, ce qui impacte ses journées (**sursauts**, agressivité) mais aussi ses nuits (**troubles du sommeil** avec en majorité des insomnies).

Dans le TSPT, les mécanismes d'extinction, définis comme l'affaiblissement progressif d'une peur conditionnée se voient altérés dans ce trouble neuropsychiatrique. En effet, on observe un déficit majeur d'extinction de la peur associée à l'événement traumatique : le patient ne se souvient que de cet événement et n'arrive pas à l'oublier. Tous stimuli relatifs à l'événement traumatique engendrent une réponse de stress extrême chez l'individu. De plus, tout stimulus environnemental pouvant être associé au traumatisme se retrouve sorti de son contexte environnant immédiat sans danger apparent par l'individu. En effet, on assiste à l'apparition de peurs généralisés dans lesquels le patient replace des stimuli présents le jour du traumatisme dans des contextes a priori non anxiogènes, par exemple, le bruit d'un klaxon dans la rue rappelle le bruit du klaxon juste avant la collision le jour de l'accident de voiture.

Les patients atteints de TSPT souffrent donc d'un déficit d'extinction de la peur conditionnée mais également d'un défaut de généralisation de la peur, principalement marqué par un défaut de l'apprentissage sûr et sain- *safety learning* (Jovanovic et al. 2012).

A.1.b. Prévalence et facteurs de risques du développement du TSPT

Facteurs pré-traumatiques du développement du TSPT

D'après une récente enquête menée par l'organisation mondiale de la santé, 70% de la population générale sera exposé à au moins un évènement traumatisant au cours de sa vie (Benjet et al. 2016). Cependant, seule une faible portion de ces individus développera un TSPT, un chiffre estimé entre 4 et 25 %, selon les pays et les échantillons de la population étudiés (Atwoli et al. 2015; Benjet et al. 2016; Richardson, Frueh, and Acierno 2010; Vaiva et al. 2008). En effet les métiers à risque, comme policiers, pompiers ou militaires, sont plus exposé que le reste de la population générale et ont donc une plus grande probabilité de développer la pathologie. De plus, le sexe est un facteur de susceptibilité car trois femmes développeront un TSPT pour un homme (Olf 2017). Cette différence liée au genre biologique s'explique majoritairement, comme pour les métiers à haut risque, par une exposition plus importante des femmes à des évènements dont l'intégrité psychique mais aussi physique sont menacées (viols, harcèlements...), et à un âge d'exposition plus précoce que les hommes (Alarcon et al. 2012; Olf 2017).

Facteurs péri-traumatiques du développement du TSPT

Les facteurs péri-traumatiques incluent des paramètres du traumatisme, tels que la durée, la sévérité de l'évènement mais aussi la perception de l'individu. En effet, les plus hauts risques de développement du TSPT sont associés au traumatisme psychique accompagné d'agressions physiques et /ou sexuelles (Committee on the Assessment of Ongoing Efforts in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder, Board, and Institute 2014).

La perception de l'évènement comme terminé est extrêmement importante dans le risque de développement de la pathologie. Les phénomènes de détresse émotionnelle péri-traumatiques, dont les phénomènes de dissociation, sont hautement associés au risque de développement du TSPT. Les symptômes dissociatifs sont caractérisés par une altération de l'expérience traumatique dans le temps et dans l'espace, mais également une altération spatio-temporelle de la personne pendant l'évènement traumatique : la personne est comme détachée de l'évènement traumatique qu'elle considère parfois comme n'ayant jamais eu lieu. La dissociation serait un mécanisme de défense de l'organisme visant à réduire l'impact psychologique immédiat de l'évènement intense. La déréalisation associée à ce phénomène entrainerait un défaut de consolidation

mnésique du souvenir traumatique (Atchley and Bedford 2021; Berntsen and Rubin 2014).

Lors des premières prises en charge dans l'armée, afin de remonter le moral des troupes après une mission, la plupart des victimes étaient interrogées et amenées à faire un compte-rendu de l'évènement potentiellement traumatisant dans les heures suivant l'évènement. La première intention était d'améliorer la régulation émotionnelle en favorisant le rappel de l'évitement traumatique. La session, unique, se déroulait en sept étapes : introduction, faits, pensées et impressions, réactions émotionnelles, normalisation, planification de l'avenir et désengagement. Cependant, le *debriefing* serait un facteur de risque de développement du TSPT : la réexposition aussi rapprochée de l'évènement traumatique serait à l'origine d'un deuxième effet traumatique (Te Brake et al. 2009; Greenberg, Brooks, and Dunn 2015; Rose, Bisson, and Wessely 2003).

Facteurs post-traumatiques du développement du TSPT

Il existe des facteurs externes et internes. Les facteurs extérieurs concernent principalement les accès aux soins après un traumatisme, qui sont disparates selon plusieurs critères (distance aux centres de soins et coût des assurance santé/soins principalement). Une récente étude menée aux Etats-Unis à l'échelle nationale a observé que sur 309 millions d'habitants américains, 30 millions (9%) n'avaient pas accès aux soins en cas de traumatisme. Cette disparité est due en partie à la ruralité et aux prix des soins (personnes n'ayant pas souscrit à une assurance santé) (Bradley, Adeleke, and Estime 2022). Les facteurs internes concernent principalement les croyances de l'individu et sa capacité d'évaluation de l'évènement traumatique et de ses émotions (flexibilité cognitive) (Carr et al. 2017).

La stigmatisation des maladies psychiatriques fait référence à un ensemble de préjugés, de discriminations et de jugements négatifs associés aux troubles mentaux. Elle peut se manifester à différents niveaux, tant au sein de la société en général qu'au niveau individuel. La stigmatisation est basée sur des idées fausses, des peurs irrationnelles et des croyances erronées concernant les personnes souffrant de troubles mentaux. Cette stigmatisation peut avoir des conséquences significatives, entravant l'accès aux soins, le traitement approprié et la qualité de vie des personnes touchées. Les individus atteints de maladies psychiatriques peuvent se sentir marginalisés, isolés

socialement et confrontés à des obstacles dans leur vie quotidienne en raison de la stigmatisation (Corrigan and Watson 2002).

A.2. Caractéristiques neurobiologiques

Une latence de plusieurs mois, voire années (appelé TSPT retardé), est observée entre le jour du traumatisme et l'apparition/diagnostic des symptômes de la pathologie. Ceci est dû en grande partie à un remodelage cellulaire et neuronale complexe (**Figure 7**). Notamment celui du **système limbique** : Cortex-Hippocampe-Amygdale (Sherin and Nemeroff 2011). Grâce à l'imagerie cérébrale de patients diagnostiqués avec un TSPT, il a été montré que la densité cellulaire corticale était amoindrie tandis que le volume ainsi que la densité synaptique de l'amygdale et de l'hippocampe était augmentée, comparativement à des sujets sains chez l'humain (Kredlow et al. 2022; Mahan and Ressler 2012; Ressler et al. 2022; Sherin and Nemeroff 2011). De plus, le circuit entre le tronc cérébral (substance grise périaqueducal, PAG, et locus coeruleus, LC) et l'amygdale est primordiale pour la **réponse comportementale de défense**. Les patients atteints de TSPT présentent des activités de la PAG dorsal et ventral accrues au repos (Harricharan et al. 2016) ainsi qu'une augmentation de l'activité du cortex préfrontal modulée par la PAG lors d'une présentation d'un indice de rappel (Terpou et al. 2020). De plus, les patients atteints de TSPT présentaient une connectivité ascendante prédominante de la PAG vers l'amygdale et le cortex préfrontal (M. L. Brandão and Lovick 2019), ainsi qu'une connectivité accrue de la PAG dorsale vers les régions cérébrales impliquées dans la réactivité émotionnelle, les réponses comportementales actives et l'hyper vigilance (principalement l'insula antérieure et le cingulaire antérieur dorsale)(Nicholson et al. 2017).

Les patients atteints de TSPT se caractérisent également par **une hyper activation du système noradrénergique**. En effet, des études ont montré que les patients atteints de TSPT présentaient une activité accrue du système nerveux périphériques, une augmentation du rythme cardiaque et de la pression systolique et notamment une augmentation de la concentration de noradrénaline dans le liquide céphalorachidien (Hendrickson and Raskind 2016). Ces caractéristiques noradrénergiques pourraient expliquer la plupart des symptômes d'un système continuellement en alerte (hyper vigilance, sursaut, insomnie, tachycardie notamment).

La liste des symptômes neurobiologiques du TSPT n'est pas exhaustive (Newport and Nemeroff 2003; Sherin and Nemeroff 2011). Notamment, une **dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien** est observable avec une concentration de CRH élevée dans le liquide céphalo-rachidien de patients atteints de TSPT, ainsi qu'un affaiblissement de la réponse de l'ACTH stimulée par le CRH. Cependant, malgré une augmentation de la libération de CRH, une concentration inférieure de cortisol aux valeurs de base est observée chez les patients. Cela refléterait un rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien exacerbé chez ces patients. Une hyperactivité du système dopaminergique (augmentation de la concentration urinaire et sanguine, corrélation positive des taux de dopamines et de la sévérité des symptômes) et glutamatergiques sont aussi à souligner (Averill et al. 2017; Guan et al. 2022; Hamner and Diamond 1993).

Le trouble de stress-post-traumatique est une pathologie psychiatrique extrêmement invalidante pour l'individu. Elle est caractérisée par des altérations neuronales, comportementales et cognitives des circuits de la mémoire aversive. Cette mémoire du souvenir traumatique difficile à éteindre est associée à un déficit d'apprentissage sûr et sain. Les régions limbiques (PFC, HPC et AMG), le tronc cérébral (LC et PAG) ainsi que l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien sont particulièrement touchés.

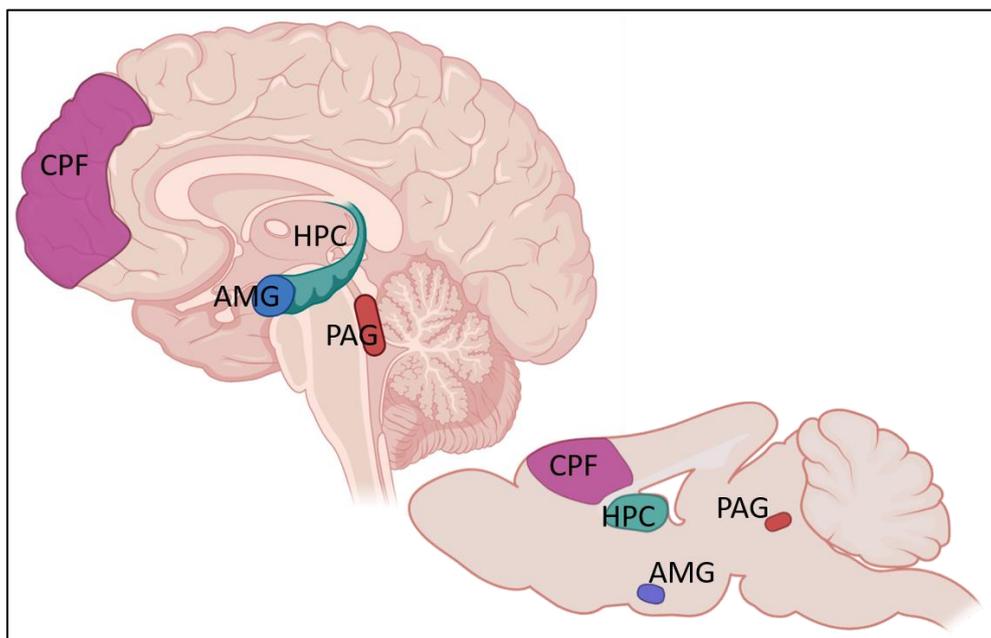


Figure 7: Altérations neurobiologiques du trouble de stress post-traumatique.

Les principales altérations neurobiologiques du TSPT ont été observées grâce à la comparaison d'imageries par résonances magnétiques fonctionnelles de patients atteints de TSPT avec celles de patients sains (figure de gauche) : bien que de nombreuses structures cérébrales soient impactées par la pathologie, certaines sont reconnues majoritairement : un hypofonctionnement du cortex préfrontal (**CPF**), et de l'hippocampe (**HPC**) et un hyperfonctionnement de l'amygdale (**AMG**) et de la substance grise périaqueducule (**PAG**). Ces quatre structures partagent des homologies fonctionnelles et structurelles entre l'homme et le rongeur (figure de droite), ce qui permet l'augmentation de la valeur translationnelle du modèle préclinique de trouble de stress post-traumatique.

A.3. Altérations du sommeil au sein du TSPT : une relation bidirectionnelle

A.3.a. Caractéristiques des altérations de sommeil dans le TSPT

Les altérations du sommeil font parties intégrantes du diagnostics des maladies psychiatriques, dont le trouble de stress post-traumatique (Ross et al. 1989; F. C. Weber and Wetter 2022). En effet, les altérations du sommeil font parties des premières plaintes des patients et représentent le symptôme le plus important. En première ligne des altérations hypniques se trouvent les **cauchemars et les insomnies**, avec 50-90% de ces troubles auto déclarés par les patients manifestants un TSPT (Kessler et al. 1995; Koffel, Khawaja, and Germain 2016; Milanak et al. 2019; Victor I. Spoormaker and Montgomery 2008), contre 5% de la population générale présentant des cauchemars toutes les semaines.

Peu de pathologies psychiatriques présentent des troubles du sommeil aussi particuliers et nocifs sur le plan psychologique et cognitif que sont les **cauchemars, répétitifs et stéréotypés**, décrits par les patients atteints de TSPT. En effet, ces cauchemars font partis du critère de reviviscences de la symptomatologie du TSPT décrit dans le DSM-V-TR. Ce sont des symptômes aigus qui interviennent dès la phase péri-traumatique, dans le premier mois et parfois jusqu'à 36 mois après l'évènement traumatique (Holen 1990). Deux types de cauchemars sont déclarés par les survivants : 30% déclarent des cauchemars non traumatiques et jusqu'à 50% se plaignent de cauchemars répliatifs de l'évènement traumatique (A. J. Phelps et al. 2018). Les cauchemars traumatiques font partie d'un spectre des rêves post-traumatiques, allant du simple rêve lié au trauma jusqu'aux cauchemars répliatifs de l'évènement traumatique. À l'inverse des cauchemars idiopathiques que nous avons tous déjà expérimentés, les cauchemars répliatifs induits par le traumatisme sont véritablement des reviviscences du traumatisme au sens propre : le patient revit la scène nuit après nuit, aussi bien sensoriellement qu'émotionnellement. Ces cauchemars sont hautement corrélés au risque de développement de la pathologie après un évènement de stress intense (de Dassel et al. 2018; Davis et al. 2007). Tandis les cauchemars sans origine traumatique se produisent pendant la seconde partie de la nuit, donc fortement associés au sommeil paradoxal, les cauchemars traumatiques se produisent aussi bien pendant le sommeil lent que le sommeil paradoxal (A. J. Phelps et al. 2018). De plus, la nature des cauchemars semble distincte entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Les cauchemars post-traumatiques qui se produisent pendant la phase de sommeil paradoxal, tout comme les rêves, ont tendance à présenter un contenu déformé voire abstrait et seraient associés à une augmentation progressive de l'anxiété avant le réveil, mais une fois réveillé, le rythme cardiaque et la respiration reviennent à la normale. D'un autre côté, les cauchemars post-traumatiques qui surviennent pendant la phase de sommeil lent ont tendance à être plus réalistes, en lien avec des expériences de la vie réelle, et sont associés à une montée soudaine d'une anxiété intense accompagnée d'une accélération du rythme cardiaque, de la respiration et des mouvements du corps qui persistent au réveil.

Les **insomnies** sont caractérisées par des difficultés d'endormissement et/ou de maintien du sommeil malgré des opportunités et un environnement adéquat de sommeil, associées à une détresse diurne, un état expérimenté par la majorité de la

population générale a déjà connu des insomnies passagères. Cependant, une étude menée par l'Ohayon et Shapiro en 2000 a montré que 60% des sujets TSPT de l'étude se plaignaient d'insomnies, contre 20% de sujets non TSPT (Ohayon and Shapiro 2000). Les insomnies reflètent des anomalies dans l'architecture du sommeil de l'individu et touchent aussi bien le sommeil lent que le sommeil paradoxal. Les insomnies sont caractérisées par une impossibilité de s'endormir, des réveils fréquents et une instabilité/fragmentation du sommeil. Cela reflèterait un défaut du système d'éveil, causé par des facteurs multiples (Feige et al. 2013; Nofzinger et al. 2004; Riemann et al. 2010). Si ces insomnies se répètent plus de trois fois par semaine, depuis plus de trois mois, on parle alors **d'insomnies chroniques**. Mais les comorbidités et les différents critères de diagnostic selon la classification choisie rendent l'estimation réelle, allant de 30 à 90%, très compliquée.

Comme vu précédemment, l'intensité de l'agent stressant a un fort impact sur le sommeil et peut conduire à l'établissement d'insomnies. Cependant, les causes de l'émergence des insomnies induite par un stress « modéré » et un stress de forte intensité seraient différentes. La revue de Birch et Vanderheyden présente un modèle explicatif des caractéristiques moléculaires des insomnies non traumatiques et traumatiques (Birch and Vanderheyden 2022). L'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien à la suite d'un stress de faible intensité, entraîne la libération de CRH, ACTH et cortisol. Une fois la concentration de cortisol suffisante, des mécanismes de rétrocontrôle entraînent une régulation en aval de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes sur les astrocytes, ce qui entraîne une insomnie de courte durée. Dans le cas du TSPT, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien présente un dysfonctionnement avec une diminution du taux de cortisol, conduisant à une augmentation de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes, ce qui seraient à l'origine du prolongement de la durée des insomnies et l'aggravation des altérations de sommeil des patients atteints de TSPT.

A.3.b. Facteurs de prédisposition au trouble de stress post-traumatique

Les altérations de sommeil sont concomitantes avec les autres symptômes du TSPT. Cependant le rôle de ces altérations de sommeil dans l'émergence de la pathologie reste flou. Certains chercheurs suggèrent que les altération du sommeil, survenant avant

l'apparition des symptômes du TSPT pourraient contribuer au développement de la maladie ou du moins servir de biomarqueur précoce accessible (Gehrman et al., 2013; Germain et al., 2008; Sinha, 2016; Spoormaker and Montgomery, 2008). Les altérations du sommeil sont également considérées comme des facteurs de risque préexistants au TSPT (Babson and Feldner, 2010; Koren et al., 2002; Mellman et al., 2002, 2007). Un rôle prédictif des altérations de sommeil avant l'exposition à l'agent intense a également été suggéré grâce à des recherches cliniques dans les populations militaires. L'avantage de la population militaire est la possibilité d'obtenir énormément de données biologiques et cognitives de l'individu avant un potentiel développement du TSPT (départ en mission). Une récente étude menée sur un panel de 2 594 personnels militaires a montré que la présence de troubles du sommeil en amont du déploiement du personnel étaient prédictifs des symptômes de reviviscences trois mois post-trauma et que les troubles du sommeil à trois mois post-trauma étaient prédictifs des mêmes symptômes six mois après le retour de mission (Acheson et al. 2019). Plusieurs études ont validé ces résultats (Koffel et al. 2013; Saguin et al. 2021; H. E. Wang et al. 2019). Les insomnies présentes avant déploiements seraient prédictives d'un développement de la pathologie en retour de mission des soldats.

A.3.c. Les altérations du sommeil faisant suite à évènement traumatique sont complexes et varient entre individus

Mellan et ses collègues ont montré en 1995 une réduction du sommeil paradoxal chez les patients TSPT qui n'était pas présente chez les patients dépressifs, bien que ces deux pathologies partagent des caractéristiques communes (Mellman et al. 1995). La caractérisation des altérations du sommeil paradoxal comme symptôme spécifique du TSPT est encore plus marquée par la présence des nombreux cauchemars traumatiques. En effet, alors que les rêves/cauchemars neutres sont principalement présents durant le sommeil lent, les rêves/cauchemars à forte valence émotionnelle et/ou autobiographiques sont principalement corrélés au sommeil paradoxal.

Cependant, il existe très peu de données objectives du sommeil de patients TSPT. Tout d'abord, les conditions de laboratoires ne sont pas représentatives des conditions de sommeil de la maison et les patients sont souvent influencés par l'aspect réconfortant et sécurisé des salles du laboratoire (Sadeh, 2011). De ce fait, les patients présentent une

diminution des altérations de sommeil, avec un sommeil de meilleure qualité et moins de cauchemars associés au traumatismes (Domhoff et Kamiya, 1964).

Malgré les discordances dans la littérature (Lewis et al. 2020), une méta-analyse a mis en évidence que les patients atteints de TSPT présentaient une augmentation du temps de sommeil lent léger (sommeil lent de stade 1) et une fragmentation du sommeil paradoxal (Kobayashi, Boarts, and Delahanty 2007). Une récente méta-analyse a mis en évidence une diminution du temps de sommeil total et de l'efficacité du sommeil lent ainsi qu'une augmentation de réveil après l'endormissement (Zhang et al. 2019).

A.4. Comorbidités du trouble de stress post-traumatique

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est souvent associé à plusieurs comorbidités, c'est-à-dire une coexistence entre le TSPT et des troubles médicaux ou psychologiques. Les comorbidités peuvent varier en fonction des individus, mais les données d'études épidémiologiques indiquent que la grande majorité des patients atteints de TSPT remplissent les critères symptomatiques d'au moins une autre maladie psychiatrique et un faible nombre ont plus de trois autres diagnostics observés (Brady et al. 2000; Breslau et al. 1991; de Castro Longo et al. 2020; Spinhoven et al. 2014). Le TSPT est fréquemment associé à des problèmes de santé physique, comme l'obésité (Aaseth et al., 2019; Pagoto et al., 2012) et à des troubles de santé mentale comme la dépression (Flory & Yehuda, 2015; Jacobsen et al., 2001; Spinhoven et al., 2014), l'anxiété (Jacobsen et al., 2001; Spinhoven et al., 2014), le trouble de l'alimentation compulsive (Braun et al., 2019; Grilo et al., 2013) et les troubles liés à l'utilisation de substances abusives (SUDs) (Gielen et al., 2012; Jacobsen et al., 2001). Les deux comorbidités fréquemment observées sont la dépression et les comportements addictifs (Simmons and Suárez 2016).

A.4.a. TSPT et comportements dépressifs

Malgré des symptômes caractéristiques communs, le TSPT et la dépression majeure incluent des mécanismes distincts (Radell, Hamza, and Moustafa 2020; Spinhoven et al. 2014). Tandis que le TSPT est marqué par des symptômes d'évitement, d'hyper vigilances, les comportements dépressifs sont caractérisés par de l'anhédonie et une humeur maussade (Gros et al. 2012). Pourtant, ces deux pathologies sont étroitement liées et ont une prévalence de cooccurrence très élevée de l'ordre de 30 à 50% (Angelakis and Nixon 2015; Hurlocker et al. 2018). Bien que la relation entre les deux

pathologies ait été largement étudiée, les résultats restent inconsistants. Plusieurs études ont tout de même regardé la sévérité d'expression des symptômes du TSPT lors d'une cooccurrence avec une dépression (Eli et al., 2018 ; Rubacka et al., 2008 ; Thompson et al., 2004 ; Horesh et al., 2017). Ces études montrent que le taux de corrélation entre l'hyper vigilance et les symptômes dépressifs était plus fort que celui entre l'évitement et les symptômes dépressifs (Eli et al., 2018 ; Rubacka et al., 2008 ; Thompson et al., 2004 ; Horesh et al., 2017). Deux études longitudinales ont découvert que seuls les symptômes d'hyper vigilance prédisaient significativement des symptômes dépressifs persistants pendant une période de deux ans suivant des événements traumatiques (Eli et al., 2018 ; Thompson et al., 2004). Cela peut être attribué au fait que l'hyper vigilance peut entraîner de l'insomnie et de l'inattention qui sont fortement liées à la dépression (Rubacka et al., 2008). Cependant, d'autres investigations suggèrent que l'intrusion ou l'évitement présentent des corrélations plus élevées avec la dépression que l'hyper vigilance (Gros et al., 2010 ; Post et al., 2011). Ces explorations contribuent à notre compréhension des mécanismes sous-jacents entre le TSPT et la dépression, éclairant l'association clinique entre les clusters de symptômes du TSPT et la dépression.

A.4.b. TSPT et comportements addictifs

Leur présence est associée à des résultats de traitement moins favorables pour le TSPT (Meshberg-Cohen et al., 2021 ; Norman et al., 2013). Cette co-occurrence est attribuée, au moins en partie, à des mécanismes communs impliqués dans le TSPT et les troubles liés à l'utilisation de substances. Des recherches ont mis en évidence des difficultés communes en matière de régulation émotionnelle, d'impulsivité accrue et de sensibilité à la récompense dans le TSPT et les addictions (Tripp et al., 2015 ; Weiss et al., 2012, 2013). Les substances sont souvent utilisées comme moyen de faire face aux symptômes du TSPT (hypothèse d'automédication ; Braun et al., 2019 ; Hawn et al., 2020 ; Jacobsen et al., 2001), et des recherches indiquent une co-occurrence entre le TSPT et diverses substances légales et semi-légales (alcool, cannabis, tabac, vapotage ; Debell et al., 2014 ; Fu et al., 2007 ; Grant et al., 2019 ; Kevorkian et al., 2015). La co-occurrence du TSPT avec les troubles de l'addiction, en particulier l'utilisation de substances pour faire face, est associée à de moins bons résultats de traitement (Flanagan et al., 2016 ; Read & Kahler, 2004). Le TSPT coexiste spécifiquement avec une utilisation problématique de

l'alcool (Debell et al., 2014), une dépendance à la nicotine (Fu et al., 2007), et le trouble lié à l'utilisation de cannabis (Kevorkian et al., 2015). Une seule étude a exploré l'association entre le TSPT et le vapotage, révélant une non-significativité après ajustement des covariables (Grant et al., 2019). Considérant la co-occurrence connue entre le TSPT et plusieurs substances légales, il est pertinent de déterminer si le TSPT peut également coexister avec d'autres substances légales et potentiellement addictives, dont les aliments hautement transformés.

Les aliments hautement transformés (riches en glucides raffinés et/ou en matières grasses ajoutées) sont de plus en plus reconnus pour leur potentiel addictif similaire à celui des substances traditionnelles comme l'alcool et le tabac. On observe une dysfonction appétitive entourant ces aliments, appelée addiction alimentaire, caractérisée par une perte de contrôle, une utilisation continue malgré des conséquences négatives, et des envies intenses (Gearhardt & Schulte, 2021). L'addiction alimentaire touche environ 14% de la population adulte (Praxedes et al., 2021) et est associée à une plus grande impulsivité, une dysrégulation émotionnelle accrue, une moins bonne santé physique et des niveaux élevés de psychopathologie (Gearhardt & Schulte, 2021 ; Hardy et al., 2018 ; Minhas et al., 2021). Le TSPT perturbe les processus appétitifs à travers plusieurs mécanismes, notamment des déficits dans le fonctionnement exécutif, la cognition sociale, la négativité émotionnelle et le traitement des récompenses (Elman et al., 2018 ; Hien et al., 2021). Ces mécanismes, impliqués dans les troubles addictifs (y compris l'addiction alimentaire), suggèrent qu'ils contribuent au risque accru de co-occurrence du TSPT et des troubles liés à l'utilisation de substances, y compris l'addiction alimentaire. L'examen de l'association entre le TSPT et l'addiction alimentaire note une association positive, notamment chez des groupes spécifiques tels que les femmes d'un statut socio-économique plus faible (Hardy et al., 2018), les vétérans (Mitchell & Wolf, 2016 ; Stojek et al., 2021), et les infirmières (Mason et al., 2014). Cependant, ces études se sont concentrées sur des échantillons restreints, limitant notre compréhension de cette association dans des échantillons communautaires plus vastes. Ainsi, la présente étude vise à combler les lacunes dans la littérature scientifique en examinant la co-occurrence du TSPT et de l'addiction alimentaire dans un échantillon communautaire de femmes et d'hommes. En outre, étant donné les résultats mitigés sur la différenciation de genre dans la co-occurrence du TSPT et des troubles de l'addiction, des analyses exploratoires stratifiées par genre sont

nécessaires pour examiner les éventuelles différences entre hommes et femmes dans l'association entre le TSPT et le traitement du TSPT.

B. Traitements actuels du TSPT et des altérations de sommeil associées

B.1. Traitements majeurs du trouble de stress post-traumatique

B.1.a. Les thérapies comportementales

Les traitements psychologiques représentent la première ligne de soins du TSPT (Martin et al. 2021), notamment les **thérapies cognitivo-comportementales (TCC)**. Ces thérapies reposent sur les processus cérébraux d'apprentissage. Pour rappel, les patients atteints de TSPT souffrent à la fois d'un déficit de l'apprentissage sûr et sain et d'un déficit d'extinction de la peur conditionnée. Les TCC visent alors à remplacer les comportements de défense inadaptés et les émotions négatives s'exprimant dans un environnement sûr et sain par un comportement plus adapté et à réguler les émotions négatives dans ce même environnement. Il a été récemment démontré par méta-analyse que les TCC entraînent une augmentation de l'activité de l'hippocampe, du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal médian (Pierce and Black 2023).

En deuxième option, les traitements psychologiques basées sur la **désensibilisation de la mémoire traumatique par les mouvements oculaires (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing, EMDR*)**. Décrite pour la première fois en 1987 par la psychologue Francine Shapiro, cette technique fut d'abord opérée sur des vétérans de la guerre du Vietnam souffrant de souvenirs traumatiques. Durant les séances, le patient est amené à se remémorer le souvenir ou des aspects partiels du souvenir traumatique tout en faisant un mouvement oculaire induit par le thérapeute (suivre visuellement les mouvements du doigt du thérapeute). Ces mouvements oculaires visent à reproduire les mêmes mouvements des yeux observés pendant le sommeil paradoxal. Il est reconnu que le sommeil paradoxal est crucial dans la consolidation mnésique et principalement dans la régulation émotionnelle liée à des souvenirs. Durant une séance d'EMDR, il a été montré par enregistrement électroencéphalographique, une diminution d'activité entre le cortex cingulaire et le PFC (Pagani et al. 2012), ainsi qu'une augmentation du volume hippocampique de 6% après

8 semaines de thérapies, associée à une réduction des symptômes du TSPT (Bossini et al. 2012).

Tandis que les deux premiers traitements traitent principalement l'évènement traumatique passé, une autre méthode se concentre sur l'instant présent : **la méditation en pleine conscience (*Mindfulness-Based treatments*)**. Bien qu'existante depuis les années 1980, la méditation en pleine conscience est considérée comme un adjuvant ou un traitement alternatif prometteur du TSPT depuis une dizaine d'années. La pleine conscience est définie comme « la conscience qui émerge en prêtant attention à dessin, dans le moment présent, et sans aucun jugement de l'expérience en cours, à chaque instant » (Chambers, Gullone, and Allen 2009). Ces thérapies permettent à l'individu d'accepter leurs symptômes sans jugements et de ne considérer que l'instant présent. Plus simplement, de replacer le traumatisme dans l'instant passé révolu. Il existe deux grands types de méditation : la thérapie de réduction de stress (MBSR) et la thérapie cognitive (MBCT).

La méditation en pleine conscience basée sur la réduction du stress est sûrement la thérapie la plus répandue et la plus citée. La thérapie se déroule sur huit semaines, à raison d'une séance collective de 2-3 heures par semaine, incluant une journée complète de méditation, dans les deux dernières semaines. Ces sessions sont principalement basées sur des discussions autour du stress et des stratégies de défenses adoptées par chaque participant, entrecoupées d'exercices de respirations et de relaxations (yoga, méditation pleine conscience). En dehors de la séance hebdomadaire, les participants sont conviés à pratiquer la méditations pleine conscience tous les jours et à réaliser de petits exercices pour la séance suivante.

La méditation en pleine conscience basée sur la thérapie cognitive est une autre forme de thérapie utilisée qui incorpore et mélange des éléments de la TCC et de la méditation en pleine conscience basée sur la réduction du stress (Boyd, Lanius, and McKinnon 2018). Ce traitement a été initialement développé pour les patients après une rechute vers la dépression majeure. Elle aide les patients à déplacer leur attention et leurs émotions négatives et à les rendre moins centrales dans la vie de l'individu. Les deux formes de méditations thérapeutiques permettraient de cibler les symptômes caractéristiques du TSPT. En déplaçant l'attention du sujet centré sur l'évènement traumatique, révolu et anxiogène, sur l'instant présent, sûr et sain, les méditations ciblent particulièrement les ruminations des patients qui se manifestent tout au long de

la journée, mais aussi au moment du coucher. Ceci permettrait de diminuer l'état général anxieux des patients. De plus, l'exercice d'acceptation de ses émotions sans-jugement favoriserait l'initiation de la parole autour des stimuli anxiogènes et aversifs et ainsi diminuerait la gravité des évitements et des altération émotionnelles négatives. Après six mois de thérapies, il a été montré que les patients TSPT évalués (questionnaire d'auto-évaluation) une réduction persistante de la sévérité de leurs symptômes (Douglas Bremner et al. 2017; Q. Liu, Zhu, and Zhang 2022; Müller-Engelmann et al. 2017). Les patients traités par la méditation basée sur la réduction du stress ont montré une augmentation de l'activité du cortex cingulaire antérieur (Douglas Bremner et al. 2017; King, Block, Sripada, Rauch, Giardino, et al. 2016), ainsi que du cortex préfrontal et de l'amygdale (King, Block, Sripada, Rauch, Porter, et al. 2016). Une diminution post-traitement de l'activité de l'insula en réponse aux rappels traumatiques par rapport au groupe contrôle a aussi été observé chez les patients TSPT (Douglas Bremner et al. 2017).

B.1.b. Les pharmacothérapies

La pharmacothérapie par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine **ISRS**, ainsi que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, **IRSN**, sont mondialement reconnus et acceptés comme la première ligne de traitements médicamenteuse (en cas de symptôme anxieux). Étant essentiellement des antidépresseurs, leurs actions se concentrent sur l'amélioration de la réactivité émotionnelle et des activités cérébrales associées : le cortex préfrontal et l'amygdale majoritairement (MacNamara et al. 2016).

Les mécanismes de traitements dans le cadre du TSPT restent mal compris et les réponses thérapeutiques varient d'un patient à l'autre. En effet, 60% des patients sont répondeurs aux ISRS et IRSN et 70% d'entre eux voient la persistance de symptômes résiduels (M. B. Stein, Kline, and Matloff 2002; Zohar et al. 2005). Ces résidus sont d'ailleurs fortement et positivement corrélés à une rechute voire une aggravation des symptômes du TSPT par la suite.

L'utilisation des **benzodiazépines** est particulière car à la fois commune et controversée. En effet, ces anxiolytiques sont prescrits dans 30 à 75% (Asnis et al. 2004) des cas mais aucune efficacité sur le long terme n'a été prouvée dans le traitement du TSPT. Étant des agonistes des récepteurs GABAergiques, les benzodiazépines sont

prescrites pour leur action anxiolytique rapide sans toxicité cellulaire apparente. Elles permettent donc sur les premières semaines, un apaisement émotionnel et comportementale des patients. Cependant, ce traitement est reconnu pour son effet addictif : après un nombre limité (deux ou trois itérations) d'utilisation, une désensibilisation des patients pour ces psychotropes s'installe, entraînant l'apparition d'une accoutumance mais aussi d'une dépendance aussi bien physique que psychologique (O'Brien 2005). Leur arrêt est donc la cause d'un symptôme de sevrage et est fortement lié à un phénomène de rechute. De plus, l'administration de ces sédatifs altère l'encodage et la consolidation d'une nouvelle mémoire (Doss et al. 2018). En effet, les benzodiazépines entravent l'encodage d'une nouvelle mémoire et seraient principalement liés à une diminution de la réponse amygdalienne de l'hémisphère cérébrale droit observée par imagerie à résonance magnétiques fonctionnelle (Del-Ben et al. 2012). Cependant, ils améliorent la consolidation des stimuli à valences négatives si ils sont administrés immédiatement après l'encodage (Doss, de Wit, and Gallo 2023), ce qui accentuerait le déficit d'apprentissage sûr et sain et le déficit d'extinction de la mémoire aversive chez les patients TSPT.

B.2. Cas des traitements des altérations de sommeil induites par un traumatisme

Bien que la santé mentale soit de plus en plus mise en avant, de par les médias et les nouveaux systèmes de transmission de l'information, la population générale a tendance à délaissé sa santé mentale et à considérer le domaine de la psychiatrie comme tabou. En effet, depuis longtemps, les maladies psychiatriques sont mal perçues et les personnes qui en souffrent sont stigmatisées. Cette stigmatisation, qu'elle soit personnelle ou sociétale, a un fort impact sur la demande d'aide médicale des personnes atteintes de pathologies psychiatriques, et encore plus du TSPT (Benfer et al. 2023; Schnyder et al. 2017).

En revanche, les répercussions nocturnes et diurnes du manque de sommeil et des cauchemars des patients atteints de TSPT sont si néfastes, que la première demande des patients venant en consultation est un traitement afin d'améliorer la qualité et la quantité de leur sommeil et l'arrêt des cauchemars.

B.2.a. Pharmacothérapies

Bien que les ISRS soient les premiers acteurs dans la pharmacothérapie du TSPT, ils semblent aggraver les troubles du sommeil et particulièrement les insomnies des patients (van Liempt et al. 2006). Dans l'optique d'apaiser cet hyperéveil caractéristique des patients TSPT, la première ligne de traitement médicamenteuse des troubles du sommeil repose alors sur les sédatifs hypotensifs ou les antipsychotiques.

L'hyper-éveil des patients semble être principalement causé par l'hyperactivation du système noradrénergique. C'est pourquoi l'autre traitement phare repose sur les bêtabloquants, principalement la prazosine, traitement majeur contre les cauchemars. En effet, plusieurs études ont montré une diminution du nombre de cauchemars stéréotypés et traumatiques des patients (Hudson et al. 2012). Mais plusieurs effets secondaires sont reconnus, dont les migraines, les nausées, les palpitations cardiaques et parfois allant jusqu'au malaise. Les études faites sur les effets de la prazosine sur les patients TSPT sont peu nombreuses et les effectifs sont souvent insuffisants pour obtenir des résultats statistiques concluants (Hudson et al. 2012). De plus, son efficacité semble être limitée sur le sommeil et n'engendre aucun effet, ni positif ni négatif, sur les autres symptômes du TSPT (Zhang et al. 2020).

B.2.b. Thérapies cognitives

Thérapie cognitivo-comportementale pour l'insomnie

La thérapie cognitivo-comportementale pour l'insomnie (TCC-I) vise dans un premier temps à améliorer la qualité du sommeil des patients (Morin 2006). Tout comme la TCC pour l'anxiété, elle est le traitement thérapeutique de première intention des insomnies. Durant ces séances, l'éveil des patients, conditionné par les pensées négatives, la peur de s'endormir/de l'obscurité et l'anxiété (axe cognitif de la thérapie), est au centre de la thérapie et le soignant entame un conditionnement à valence positive et une réattribution de la fonction du lit avec le sommeil. Dès qu'une difficulté d'endormissement se fait ressentir, il est demandé au patient de sortir de la chambre et de n'y retourner qu'une fois la fatigue revenue (axe comportemental). Dans le même axe, le temps passé au lit est réduit, afin d'augmenter temporairement la fatigue diurne et l'envie de dormir. Les insomnies étant en elles-mêmes source de stress, des sessions de relaxations sont incluses.

Cette thérapie est prouvée comme bénéfique et effective pour les patients atteints de TSPT (Pigeon et al. 2022; Talbot et al. 2014) et est même recommandée pour les vétérans (Acierno 2010; El-Solh et al. 2019; Margolies et al. 2013). Tandis que l'efficacité est reconnue sur la qualité subjective (et objective dans certaines études) du sommeil, son efficacité sur les autres symptômes reste cependant controversée.

En effet, seulement deux études ont reporté l'effet objectif de huit séances de la thérapie cognitivo-comportementale ciblée sur l'insomnie sur l'architecture du sommeil. Germain et ses collègues ont comparé les effets de la TCC-I et de la prazosine sur des vétérans TSPT et souffrant d'insomnies chroniques. Tandis que la thérapie cognitive améliore la qualité subjective du sommeil, aucun changement significatif n'a été trouvé sur les enregistrements polysomnographiques des patients (Germain et al. 2012).

À l'inverse des insomnies, les cauchemars n'ont pas de recommandation thérapeutique spécifique, car aucune efficacité n'a pas été prouvée (Germain et al. 2012; Talbot et al. 2014).

Thérapie de méditation en pleine conscience

Tout comme les TCC, la thérapie en pleine conscience possède deux variantes, la thérapie ciblée sur le stress et la thérapie en pleine conscience ciblée sur l'insomnie. Les séances sont semblables à celle de la première mais le centre d'attention est porté sur l'incapacité à s'endormir plutôt que sur l'anxiété général. Là encore, bien que l'efficacité sur l'amélioration subjective de la qualité du sommeil soit reconnue, son efficacité sur la quantité et la qualité objective du sommeil reste peu étudiée.

Effets périodiques des thérapies

Ils existent des prescriptions pharmacologiques et thérapeutiques pour alléger les insomnies et les cauchemars liés au traumatisme. Cependant, les effets délétères non négligeables des pharmacothérapies, addictions et amnésies ne permettent pas à ce jour d'avoir de traitements pharmacologiques efficaces et spécifiques des troubles du sommeil induit par un stress de forte intensité. De plus, des insomnies résiduelles persistent à la suite des traitements thérapeutiques (DeViva et al. 2005; Larsen, Fleming, and Resick 2019; Pruiksma et al. 2016), et ce chez plus de 50% des patients sous prescription(s) (Brownlow et al. 2016). Ces insomnies résiduelles sont fortement corrélées à des rechutes des patients, voire à l'aggravation des symptômes. La présence de ces insomnies résiduelles malgré une amélioration dans un premier temps des autres

symptômes du TSPT, puis leur corrélation avec une aggravation secondaire des symptômes remet en question depuis une vingtaine d'année le rôle des insomnies dans l'émergence et le développement de la pathologie.

Malgré la présence de nombreux traitements, il est estimé qu'environ 33% de la population générale ayant un TSPT sont résistants aux traitements. Le taux de non réponse est le plus élevé pour les thérapies cognitives, avec 50% de non répondeurs. Les traitements antidépresseurs présentent tout de même un taux de résistance d'environ 35% (Green 2013; Marmar, Neylan, and Schoenfeld 2002).

III. EXPRESSIONS HÉTÉROGÈNES DU TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE

A. Nouveaux diagnostics et sous-types de TSPT chez l'humain

L'approche clinique des maladies psychiatriques est souvent orientée vers la diminution et la résolution des symptômes. Cependant, la principale difficulté de la prise en charge des pathologies psychiatriques réside dans **sa complexité symptomatologique**.

Le TSPT se caractérise par une **hétérogénéité des catégories de symptômes**. Le diagnostic d'une personne est posé si elle présente un ensemble de symptômes spécifiques ou variés avec des niveaux de sévérité et une latence d'expression qui varient en fonction des individus. D'après le DSM-V-TR, le diagnostic est avéré si au moins un symptôme de chacune des quatre catégories désignées est diagnostiqué. Cependant chacun des symptômes cités peut être aussi présent dans les critères d'inclusion d'autres pathologies : l'anhédonie et les sentiments négatifs de honte ou de désespoir sont des symptômes communs du TSPT et de la dépression majeure, tandis que les symptômes d'impulsivité sont partagés avec l'addiction. Chaque patient développe un TSPT qui lui est propre.

Depuis une dizaine d'année, les diagnostics évoluent et la notion de **sous-type de TSPT** est de plus en plus présente. Les diagnostics observent la présence/absence de symptômes additionnels (TSPT dissociatif/non-dissociatif ainsi que le TSPT complexe/simple). Le diagnostic du sous-type dissociatif du trouble de stress post-traumatique est établi chez les individus qui satisfont à tous les critères diagnostiques du trouble de stress post-traumatique et qui manifestent de manière persistante ou

récurrente des symptômes dissociatifs, tels que l'altération de la perception de soi-même (dépersonnalisation) et de l'environnement extérieur (déréalisation), en réponse à un facteur de stress (Friedman et al. 2011; Haagen et al. 2018). Le diagnostic du sous-type de TSPT complexe repose sur la fréquence d'occurrence de l'agent stressant.

Alors que le TSPT simple est induit par un événement traumatique aigu et unique, le TSPT complexe est le résultat d'un traumatisme prolongé, persistant ou récurrent sur des mois, voire des années (Friedman et al. 2011 ; Maercker et al. 2022).

Les diagnostics permettent d'établir la prévalence du TSPT au sein des populations, mais ne permet pas d'analyser la sévérité d'expression des symptômes ni la variation des manifestations symptomatiques du TSPT.

L'analyse de profils latents est une technique statistique récemment utilisée dans le cadre du TSPT qui vise à surmonter cette limitation en identifiant la présence de sous-groupes hétérogènes au sein d'une population civile (Campbell et al. 2020; Campbell-Sills et al. 2022; Cloitre et al. 2013; Horn et al. 2016; Pietrzak et al. 2014) et militaire (Byrne et al. 2019; Jongedijk et al. 2019; Murphy et al. 2019; Shin et al. 2023).

Cette méthode repose sur la sévérité et l'hétérogénéité des réponses

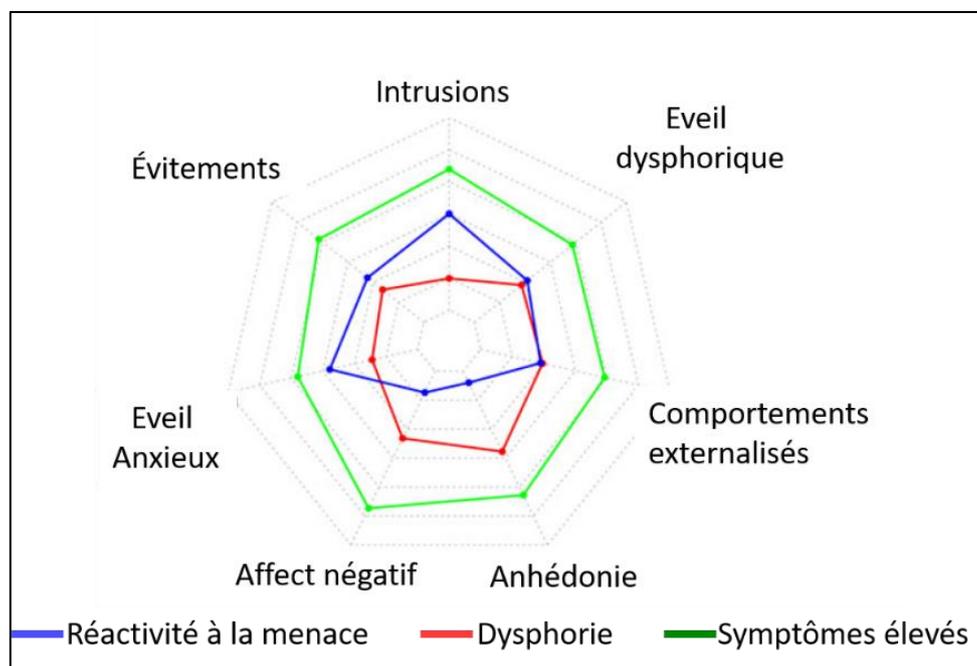


Figure 8: Hétérogénéité d'expression des symptômes chez les patients atteints de trouble de stress post-traumatique.

D'après Campbell-Sills et al. 2022. Les analyses de profils latents basées sur l'hétérogénéité d'expression des symptômes du TSPT à révéler jusqu'à 5 profils de patients selon les études. Trois de ces profils sont redondant : le profil dysphorique, le profil réactif à la menace et le profil présentant une expression élevée de tous les symptômes.

comportementales persistantes induites par le stress intense. Cette méthode a permis dans un premier temps de dissocier au moins trois profils comportementaux, profil d'expression globale de sévérité des altérations comportementales basses, modérées ou extrêmes. Des analyses de profils latents plus fines ont permis de déceler trois à cinq profils montrant des prismes d'expression des symptômes différents (Byrne et al. 2019; Campbell et al. 2020; Horn et al. 2016; Jongedijk et al. 2019; Pietrzak et al. 2014). Par exemple, l'étude de Campbell et collaborateurs montrent chez 2365 patients souffrant de TSPT la présence de quatre catégories de patients : les dysphoriques (23,8%), les réactifs à la menace (26,1 %), ceux à symptômes élevés (33,7%) et ceux à symptômes faibles (16,3%).

Les nouveaux sous-types de TSPT récemment mis en évidence sont basés principalement sur les symptômes comportementaux mais n'ont pas été analysés en fonction du sommeil, pourtant considéré comme un des critères essentiels du TSPT au sein de ces profils. Il a tout de même été montré qu'il y avait une association positive entre la sévérité globale des symptômes du TSPT et la latence d'endormissement, de maintien et des cauchemars des patients (Babson et al. 2011; Germain et al. 2004; Ohayon and Shapiro 2000). À ma connaissance, **il n'y a pas à ce jour de recherche clinique sur une possible corrélation entre l'hétérogénéité des profils des patients TSPT et les altérations de sommeil induites par le stress intense**. Pourtant, ces différents profils pourraient expliquer les divergences de résultats de la littérature sur les altérations de sommeil observées chez les patients TSPT (Kobayashi, Boarts, and Delahanty 2007; Lewis et al. 2020; Zhang et al. 2019).

Le TSPT, comme toute autre pathologie psychiatrique présente un tableau clinique complexe qui serait sous-tendu par la mise en jeu de symptômes interconnectés et interdépendants. Le manque de traitement efficace sur le long terme et le taux important de résistance aux traitements mettent en évidence **le besoin de raffiner les diagnostics mais aussi d'aller plus loin dans la compréhension des mécanismes cellulaires sous-jacents du TSPT**. Les principaux enjeux d'un modèle animal sont de reproduire les conditions dans lesquelles se développe la pathologie, tout en obtenant des changements comportementaux pouvant être traduits en symptômes humains afin de mettre en évidence de nouveaux biomarqueurs et, éventuellement, des traitements plus personnalisés.

B. Importance des modèles animaux du TSPT

Le TSPT repose sur un déficit d'extinction d'un conditionnement aversif. L'avantage de ce processus est qu'il y a une conservation des structures cérébrales impliquées et de leur connexion entre l'humain et le rongeur (Daskalakis, Yehuda, and Diamond 2013; Fenster et al. 2018).

De plus, le caractère imprévisible de l'exposition à l'évènement traumatique, ainsi que les prédispositions de chaque individu (âge, sexe, profil socio-professionnel, histoires de vie...) rendent l'étude de la pathologie chez l'humain complexe. L'utilisation d'un modèle animal permet de contrôler et de répliquer chaque étape du développement du TSPT : les animaux sont dans les mêmes conditions expérimentales avant, pendant et après le traumatisme. Le TSPT est modélisé chez l'animal, principalement chez les rongeurs, par une **exposition inéluctable à un stress aversif et/ou douloureux de forte intensité ou à l'exposition à un stress psycho-social** (Deslauriers et al. 2019; Ressler et al. 2022). Ils existent plusieurs types de stressseurs (pour plus de précision, voir la revue de Verbitsky et ses collègues (Verbitsky, Dopfel, and Zhang 2020)).

Il existe de multiples variations du même paradigme théorique (Daskalakis, Yehuda, and Diamond 2013; Verbitsky, Dopfel, and Zhang 2020) expliquant la pluralité de modèle présent dans la littérature. Nous présenterons ici modèles majoritairement utilisés dans le cadre d'un modèle animal basé sur le conditionnement de peur et qui furent privilégiés dans les projets expérimentaux des travaux de cette thèse.

B.1. **Le stress prolongé intense**

Le stress prolongé intense (*single prolonged stress*, SPS) a été mis au point en 1977 par Liberzon et ses collaborateurs (Liberzon and Young 1997; Lisieski et al. 2018) et se compose d'une session composée de trois expositions stressantes successives. Les animaux sont d'abord mis en contention pendant deux heures, puis sont soumis à une nage forcée de 20 minutes. Après une période de récupération de quinze minutes, les animaux sont exposés à une vaporisation d'éther ou de dioxyde de carbone jusqu'à évanouissement. Ce modèle a pour avantage d'être très standardisé (Ferland-Beckham et al. 2021; Voelkl et al. 2018), contrairement aux autres modèles existant sous plusieurs variations. La combinaison des trois stressseurs est nécessaire pour obtenir des

altérations comportementales de type-TSPT chez l'animal. Son originalité repose sur la combinaison de trois types de stressseurs : psychologique (contention), physiologique (nage forcée) et pharmacologique (ether ou CO₂) et fut d'abord décrit comme une « sensibilisation dépendante du temps ». En effet, tout comme le TSPT, une période d'incubation de 7 jours est nécessaire pour que le rongeur développe des altérations comportementales type-TSPT rappelant, de ce fait, la clinique humaine (Xi et al. 2021).

B.2. L'exposition à des odeurs de prédateurs

L'exposition à des odeurs de prédateurs ou aux prédateurs priorisent la validité écologique et reposent sur la peur innée.

L'exposition directe au prédateur consiste à exposition inéluctable de l'animal à un chat ou un furet, grands prédateurs du rongeur, de 5 à 60 minutes selon les protocoles. L'exposition peut être directe, avec un prédateur libre et le rongeur non protégé, ou indirecte, avec le rongeur protégé et le prédateur laissé en cage. Les altérations comportementales de type TSPT sont visibles jusqu'à 1 mois post-exposition et environ 25% des rats développeront ces altérations comportementales. Le manque de contrôle du comportement du prédateur est le seul inconvénient ici car il faut dans ce modèle analyser le comportement murin, mais aussi le comportement du chat/furet.

L'Exposition à des odeurs de prédateurs consiste en l'exposition inéluctable et indirecte pendant 5-15 minutes de l'animal à ses prédateurs biologiques (chat, furet et renard) via l'exposition à des odeurs spécifiques : odeur d'urine ou de fèces (naturelle ou artificielle), de litière souillée ou à un textile portant l'odeur de l'animal. Environ 20% des animaux exposés développeront des altérations comportementales de type TSPT (Albrechet-Souza and Gilpin 2019).

B.3. Immersion sous l'eau

Ce stress d'immersion implique une nage forcée d'une minute, suivi de l'immersion totale et forcée de l'animal pendant 30 secondes. L'effet comportemental est observable dès 7 jours et persiste jusqu'à 30 jours post-immersion (Ardi et al. 2014; G Richter-Levin 1998). Ce modèle engendre facilement des altérations comportementales d'anhédonie, synonyme de comportements type dépressifs chez le rongeur.

B.4. Le modèle de notre étude : les chocs électriques

L'exposition aux chocs électriques repose sur le principe de conditionnement aversif : l'animal est placé dans une boîte avec une grille au sol permettant la délivrance de chocs électriques au niveau des pattes de l'animal. Le choc électrique est souvent associé à un stimulus neutre sensoriel comme un son à haute fréquence (Bali and Jaggi 2015a). L'avantage de ce modèle repose sur le contrôle total des tous les paramètres : le dispositif expérimental, qui permet d'avoir un indice contextuel spatial, la fréquence (d'une exposition unique jusqu'à trente chocs électriques), la durée (2-30 secondes) et l'intensité (0.8-3 mA) des chocs électriques. De plus, le design expérimental comprend l'utilisation d'indices visuels et/ou odorants placée dans le dispositif expérimental qui pourront servir par la suite d'indice de rappels émotionnels.

Au sein de la littérature, il n'existe pas de protocole standardisé pour les paramètres de chocs électriques pour ce modèle animal. Cependant, il a été observé qu'un stimulus électrique jusqu' 0.4/0.5 mA entraînait une réponse de stress dite modérée. Cela se traduit par un comportement de défense de l'animal en cas de réexposition à la boîte de délivrance des chocs électriques mais ne présente ni de déficit d'extinction de la peur conditionnée ni de généralisation de leur comportement de défense à tout autre stimulus neutre (Siegmund and Wotjak 2007). Cependant, tout choc électrique supérieur à 0.8 mA (Bali and Jaggi 2015b; Siegmund and Wotjak 2007) entraîne une réponse de stress intense qui perdure jusqu'à plus de 30 jours post-stress, avec apparition d'altérations comportementales de type TSPT à partir de 7-10 jours. De plus, il existe une variabilité de réponse aux chocs électriques dépendant de la souche de souris et des paramètres des chocs électriques choisis, et qui conduit à une variabilité interindividuelle observée allant de 30 jusqu'à 90% (Marchette et al. 2018; Mozhui et al. 2010; Sanford, Yang, and Tang 2003) de souris développant des altérations comportementales de type TSPT. Dans la majorité des études précliniques, les protocoles expérimentaux sont conduits jusqu'à 30 jours post-stress et constatent la persistance du phénotype induit.

Parmi toutes les variations du paradigme connu, nous voulions sélectionner celle dont les paramètres permettaient d'obtenir à la fois des altérations comportementales de type TSPT chez la souris jusqu'à un mois post-exposition, mais aussi avec des altérations de sommeil : nous avons donc choisi le modèle décrit par Siegmund et

Wotjak (Siegmund and Wotjak 2007) puis par Philbert (Philbert et al. 2011), Polta (Polta et al. 2013) et leurs collègues : deux chocs électriques de 1,6 mA de 2 secondes chacun, espacées de 15-30 secondes.

L'avantage de ce modèle de stress intense repose sur la possibilité de comparer des indices contextuels et/ou de rappels sensoriels liés aux chocs électriques à des contextes et indices sensoriels neutres.

B.5. Importances des indices de rappels

La reviviscence et l'évitement de tous stimuli rappelant le traumatisme sont des symptômes caractéristiques du TSPT. Ces symptômes sont modélisables chez l'animal par la présence d'indices sensoriels saillants présentés simultanément à l'élément traumatisant, appelés indices de rappels. Ces indices peuvent être réexposés à l'animal dans un contexte neutre, sûr et sain (comme la cage de vie) et les réponses comportementales avant, pendant et après cette exposition peuvent être comparés : temporellement pour un même animal ; entre animaux contrôles et animaux ayant reçu les chocs électriques, à chaque temps et enfin à tous les résultats avec l'exposition à des indices neutres sans danger.

Il a été montré que la réexposition aux indices de rappels entraînait une accentuation des altérations comportementales de type-TSPT chez le rat (Le Dorze and Gisquet-Verrier 2016) et chez la souris (Philbert et al. 2011) traumatisés, comparativement à des animaux ayant aussi été exposés mais en l'absence d'indice de rappel. De plus, l'équipe de Gisquet-Verrier a montré que le nombre d'expositions était un paramètre important dans le décours temporel des altérations comportementales chez le rat : les animaux exposés quatre fois à un même indice de rappel lié au trauma présentaient un ensemble d'altérations comportementales de type-TSPT accentué par rapport aux animaux sans réexposition. Les rats classés comme vulnérables ont manifesté des niveaux d'anxiété plus élevés, démontrés par des tests tels que le labyrinthe en croix surélevé et le test lumière-obscurité. Paradoxalement, les animaux exposés huit fois ou plus à cet indice de rappel présentaient une extinction de réponse de peur conditionnée malgré l'expression d'altérations comportementales de type-TSPT (Le Dorze and Gisquet-Verrier 2016).

C. Objectifs de la thèse

C.1. Objectifs des travaux de cette thèse

Malgré l'efficacité des traitements sur les premiers mois/les premières années, le **taux de rechute des patients reste extrêmement élevé**, entre 60 et 72% et certains symptômes résiduels, dont les troubles du sommeil, persistent après les traitements et seraient fortement corrélés à une aggravation des symptômes du TSPT. Ce taux non négligeable de non réponse à ces médicaments et des thérapies cognitives, pourtant recommandés par les lignes directives internationales (l'organisation mondiale de la santé, l'association américaine de psychologie ou encore l'institut nationale de la santé et du soin du Royaume-Uni) car basés sur des résultats scientifiques concrets, reflètent une importante **variabilité interindividuelle dans la réponse aux traitements**.

Le **besoin de nouveau traitement**, en prenant en compte les facteurs de risques de chaque individu, semble donc primordial dans la prise en charge de la pathologie. Ce besoin passe aussi dans l'optimisation de la prise en charge des patients à titre individuel. Pour cela, le besoin d'une **personnalisation des soins et la prise en compte de la variabilité interindividuelle** émergent dans le monde médical (Ee et al. 2020; Herzog and Kaiser 2022).

La personnalisation des soins passe par la prise en compte de **l'hétérogénéité des réponses symptomatiques** des patients après une exposition à un stress intense. Depuis, peu, ce prisme est intégré dans le diagnostic et la recherche clinique. Les altérations de sommeil ne sont pas prises en compte dans ces nouveaux diagnostics.

L'hétérogénéité d'expression des différents symptômes de la pathologie pourraient expliquer l'absence de traitement efficace et/ou la rechute des patients. **Les profils comportementaux étant associés à des activités cérébrales spécifiques**, leur meilleure compréhension semble alors cruciale pour la recherche de traitement plus personnalisé et donc plus efficace.

Le principal défi des modèles précliniques du TSPT réside principalement dans l'augmentation constante de la valeur translationnelle du modèle vers la pathologie.

L'objectif de cette thèse est donc de raffiner la façon d'analyser le comportement de souris de laboratoire exposées à un stress de forte intensité afin d'explorer d'éventuels sous-type de TSPT chez l'animal. En améliorant la valeur translationnelle, nous espérons dans un second temps mieux comprendre les mécanismes biologiques

sous-jacents des altérations comportementales observées dans le TSPT pour, *in fine*, pouvoir proposer des pistes de recherche dans le cadre d'une médecine plus personnalisée.

C.2. Organisation du manuscrit

Le but principal de la thèse était de trouver et valider une méthode d'analyse des phénotypes des souris Swiss après un stress intense et inévitable sur le plan comportemental et neurobiologique, mais aussi sur le sommeil des animaux.

Dans un premier temps, nous avons alors amélioré la méthode d'analyse des altérations du comportement chez la souris Swiss 28 jours après exposition à un stress de forte intensité et inévitables qui est une exposition à des chocs électriques au niveau des pattes de l'animal. Nous avons validé cette analyse de phénotypes par la mise en évidence d'activations cellulaires distinctes dans des structures cérébrales clés des réponses comportementales et de la régulation émotionnelle : l'amygdale et la substance grise périaqueducale (**Chapitre 1**). Ces résultats sont actuellement l'objet d'un article en cours d'écriture.

De plus, la prise en charge médicale est un facteur de risque du TSPT car la stigmatisation des maladies mentales, sociétale et individuelle, entraîne un déficit de demande de consultation de la part des individus. Les altérations de sommeil, parties intégrantes du diagnostic de la pathologie, sont moins stigmatisées. En effet, nous avons montré dans un article, publié dans le journal *Frontiers in Sleep*, que plus de 83% des patients arrivant en consultation pour des insomnies chroniques ont vécu au moins un évènement traumatique et sont résistants aux traitements conventionnels. De plus, 53% présentaient un potentiel TSPT non déclaré (**Chapitre 2, partie 1**).

Le rôle des altérations de sommeil induite par un stress intense reste incertain dans le développement de la pathologie et les traitements de ces altérations de sommeil sont eux aussi peu efficaces, faute d'une bonne compréhension des mécanismes sous-jacents. L'hétérogénéité d'expression des symptômes du TSPT pourraient expliquer ces lacunes mais aucune étude clinique ni préclinique n'a étudié la corrélation entre les altérations de sommeil et la sévérité des symptômes. Nous avons alors cherché à corréler les phénotypes des souris ayant reçu des chocs électriques à des caractéristiques distinctes du sommeil (**Chapitre 2, partie 2**).

CHAPITRE 1 :

L'ANALYSE DU PROFILAGE

COMPORTEMENTAL DANS UN MODÈLE

MURIN DE STRESS POST-TRAUMATIQUE

RÉVÈLE DES ACTIVATIONS CÉRÉBRALES

SPÉCIFIQUES

Les résultats présentés dans ce chapitre faisant actuellement l'objet d'un projet d'écriture d'article scientifique, ce chapitre est écrit en anglais dans son intégralité.

A. Abstract

Exposure to intense and inevitable stressor provokes in some people post-traumatic stress disorder. PTSD is a complex mental disorder lacking of effective therapy in part because of heterogeneity of symptoms. The differential behavioral pattern in response to a stressor is associated with individual specific brain activity. It is therefore crucial to better understand the specific phenotype response to intense stress to propose more personalized treatment. For this purpose, we evaluated the behavior of outbred mice through multiple tests up to 28 days after they received two inescapable and intense electrical foot-shocks (FS). A two-step behavioral profiling analysis identified three phenotypes among FS mice. The first step, based on a composite score of several anxiety-like behaviors, distinguished resilient and susceptible phenotypes. The second step, based on the defensive behaviors to FS-associated reminders, revealed two susceptible phenotypes, freezers, and escapers, presenting a specific defensive behavior persistent over time. Using Fos protein expression, the two-step classification highlighted different cellular activation in amygdala (AMG) and in the periaqueductal grey matter (PAG). More precisely, the severity of PTSD-like behavior was correlated to the right AMG activation and PTSD-like phenotypes expressed differential activation along the antero-posterior axis of the PAG. To conclude, this study showed the importance to refine phenotype profiling analysis using composite score of multiple behavioral tests. The profiling analysis should improve the translational value of preclinical model to study more personalized and efficient treatment to PTSD.

B. Introduction

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a neuropsychiatric disorder developing following a traumatic event. PTSD is a complex pathology considered as a global health challenge. According to the last World Mental Health Consortium survey (Benjet et al. 2016), while more than 70% of the global population will experience at least one traumatic event in their lifetime, only 4% will develop a PTSD. The reason why those

people develop PTSD is a relevant societal concern. Exposure therapy has been thoroughly studied and considered as the gold standard psychotherapy for PTSD (Martin et al. 2021). Serotonin reuptake inhibitor antidepressants are most recommended as second line pharmacotherapy (Martin et al. 2021). Unfortunately, these two strategic approaches appear to lack long-term effectiveness and/or prevention against relapses for many PTSD patients, who declared no decrease in symptoms severity, or even worsen symptoms (Asnis et al. 2004; Eftekhari et al. 2013; Steenkamp et al. 2015; Wessa and Flor 2007; Williams et al. 2022). The heterogeneity of PTSD symptoms expression might explain the lack of effectiveness of treatment. Indeed, many symptoms (American Psychiatric Association 2013; Messent 2013) and an interindividual variability of their severity are described in PTSD patients (Gerger, Munder, and Barth 2014). Several PTSD subtypes have been identified, according to personality traits (Egerton, Radomski, and Read 2019; Jaksčić et al. 2012; M W Miller 2003; Mark W Miller, Greif, and Smith 2003; Wolf et al. 2013) or their symptoms severity (Bryant 2019; Campbell-Sills et al. 2022; Haagen et al. 2018; Jongedijk et al. 2019). Since personality traits have various behavioral patterns among individuals, it might reflect variations in brain activity, resulting from various biological mechanisms, which thus require specific treatments (Baykan et al. 2019; O’Gorman et al. 2006; Sugiura et al. 2000; Troisi Lopez et al. 2022). It is therefore crucial to understand the differential impact of intense stressor on PTSD subtypes to personalize treatment. In this context, preclinical studies are necessary to better understand the phenotype differential response to an intense stressor. Many preclinical models of PTSD already exist (Deslauriers et al. 2019; Pawlyk et al. 2008; Philbert et al. 2011; Vanderheyden, Poe, and Liberzon 2014; Verbitsky, Dopfel, and Zhang 2020). In the last decade, the comparison of stressed *versus* non-stressed conditions have shifted to analyses of susceptible *versus* resilient animals (Colucci et al. 2020; Sullivan et al. 2017; Toledano and Gisquet-Verrier 2014; Torrisi et al. 2021). However, almost none of the preclinical studies have looked at the possible heterogeneity of PTSD-like behavioral alterations among stress-exposed animals, and biological biomarkers that could relate to this heterogeneity are still unknown and were studied here.

Among biological mechanisms, several brain structures are known to be crucial in the development of PTSD (Nutt and Malizia 2004) and will be analyzed in the present work. To respond to an imminent or perceived threat, an animal needs to respond

promptly and appropriately. The first actors of stress response come from the paraventricular nucleus of the thalamus (PVN), central coordinator of the neuroendocrine stress response (Gross and Canteras 2012; Sherin and Nemeroff 2011; Šimić et al. 2021), and the Locus Coeruleus (LC), another major node in the stress response promoting alertness when environmental cues are perceived to be of relevance. Deficit of both emotional processing and fear memory extinction are two core PTSD symptoms (Litz et al. 2000; Šimić et al. 2021; Wilensky et al. 2006). The amygdala (AMG) has been identified as the main structure involved in emotional processing and the formation of fearful memories (Ehrlich et al. 2009; Johansen et al. 2011; LeDoux 2003; Mahan and Ressler 2012; Roelofs 2017; Wilensky et al. 2006). More interestingly, the four key anatomical-functional nuclei of AMG (lateral, basolateral, central lateral and central medial) are all implicated (LeDoux 2003; Mahan and Ressler 2012). Furthermore, AMG is strongly connected to PVN and to LC. These connections promote anxiety-like behavioral and cognitive responses in rodents. Furthermore, the central nuclei of the AMG (lateral and medial central amygdala, CeL and CeM) project to the dorsal and ventral columns of the periaqueductal grey matter (PAG), implicated differentially in defensive behaviors (Pascal Carrive 1993; Koutsikou, Apps, and Lumb 2017; Linnman et al. 2012). Freezing and escaping (Frz, Esc) are dimorphic innate defensive behaviors triggered by environmental threats and are shown in both wild and laboratory animals (Blanchard et al. 1998; LeDoux 2000; Tovote et al. 2016; Tovote, Fadok, and Lüthi 2015). It has been shown that divergent pathways involving AMG and PAG networks trigger these dimorphic defensive behaviors (E. J. Kim et al. 2013; Li et al. 2018; Shang et al. 2018a; Silva, Gross, and Gräff 2016). Using Fos protein expression as a cellular marker, activity of these brain areas was used here to support the behavioral profiling analysis.

To scrutinize the behavioral variability and identify different PTSD-like phenotypes in animal, we developed a phenotypic procedure using different spontaneous exploratory tests on outbred Swiss mice over 28 days in a validated PTSD-like mouse model with electrical foot-shocks (FS). Objectives were to 1) to distinguish resilient from susceptible animals by assessing their generalized anxiety-like behavior; 2) identify different behavioral phenotypes persistent over time (profile) among animals expressing the susceptible phenotype. Using a composite behavioral score of unconditioned tests and repeated measures of defensive behavior to FS-related

reminders, a two-step behavioral profiling analysis separated resilient mice (FS-Resilient, FS-Res) from two generalized anxiety-like behavioral profiles (FS-freezer, FS-Frz, and FS-escaper, FS-Esc) in foot-shocked animals. Cellular activity was altered in specific AMG nuclei between susceptible and resilient animals, and a specific pattern in PAG were observed in susceptible animals, both freezers and escapers, supporting the relevance of our behavioral profiling analysis.

Overall, the present study demonstrates the crucial need for refinement in behavioral analysis using composite score of multiple tests to highlight neurobiological inter-individual differences that could lead to new therapeutic targets and more personalized treatment of PTSD.

C. Materials and methods

C.1. **Animal care and use**

A total of 47 male Swiss mice (10-12 week at the start of testing), JANVIER Laboratories (France), were housed in cage designed for 4 animals until isolation after the foot-shock exposure (temperature: 21 +/- 0.5°C; lights on from 10:00 AM to 10:00 PM) with food and water available *ad libitum*. All experiments were conducted during the first 2 hours of the light phase. Each mouse was assigned randomly to the behavioral procedure. The procedure involving animal care or treatments were performed in compliance with the European Union Directive 2010/63/EU guidelines, transposed into French law by Decree no. 2013-118 of 1 February 2013 on the protection of animals used for scientific purposes. The procedure was approved by the local committee (project n° 502324 of 2020/02/20).

C.1.a. **Habituation**

One week after they arrived into the laboratory, each mouse was individually acclimated during two weeks. First, they were individually habituated to gentle handling for 5 min during 5 days. Then, animals were habituated to the transportation to the testing rooms and to the prior-test and after-test rooms. There were also habituated to the transport trolley during the same period. The day of tests, an animal that have already been tested was transported to a different room from those waiting to be, while avoiding possible stress contamination.

C.1.a. Housing

The social isolation is required for mice to develop long-lasting behavioral deficits following intense-stress exposure (Philbert et al. 2011; Pibiri et al. 2008; Siegmund and Wotjak 2007). Therefore, all stress exposed animals were individually housed after the foot-shock exposure and were remained singly housed until the end of the procedure. To compare exposed and non-exposed animals and verify the isolation effect, control (non-exposed) animals were also isolated the day of the exposure.

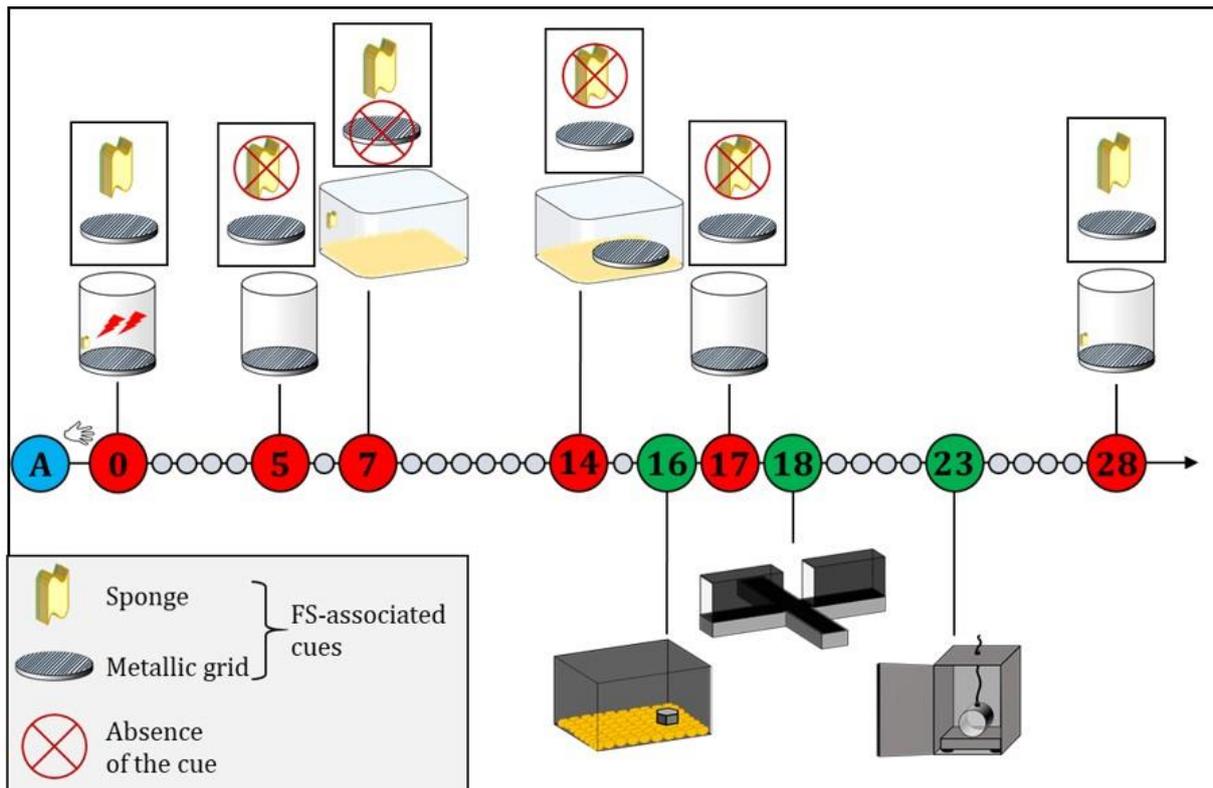


Figure 9: Experimental procedure.

Longitudinal behavioral study up to 28 days after foot-shocks exposition (FS) (day 0, D0). Each circle represents a day. The larger ones are the day of tests. Red circle: FS-associated test; green circle: unconditioned tests. The first week after they arrival (A), animals are habituated to gentle handling (☞). D5 and D17: partial context retrieval; D7 and D14: FS-associated cue presentation; D16: new/neutral context and object tests; D18: elevated-plus maze test; D23: air puff startle response test; D28: full FS context reexposure and brain extraction. Cues: sponge and metallic grid shown in the black boxes below each test. The absence of the cue during the session is represented by a red cross.

C.2. Stress exposure: foot-shocks (FS, Day 0)

Intense electrical foot-shocks were previously validated as PTSD mouse model in the laboratory of C. Wotjak and C. Belzung (Philbert et al. 2011; Siegmund and Wotjak

2007). To obtain a unique and specific context, the chamber was cleaned with diluted camphorated alcohol and a sponge soaked in the same solution was placed into the chamber. The grid and the soaked sponge are defined as FS-associated cue reminders during all the procedure.

On day 0 (D0), each animal was placed in a transparent Plexiglas and cylindrical (24.5x35 cm) iMETRONIC® apparatus (ventilated and soundproof white walls cage) for five minutes. The first 2 minutes, the animal was allowed to freely move and explore the cage. Then, two foot-shocks (2sec, 1.6mA) were delivered through the chamber's metallic grid with an inter-trial time of 30 seconds. Animals were then kept in the chamber for 120 seconds to facilitate context and object association to the aversive stimuli. Each mouse was previously randomly assigned to "Foot-Shocks exposed" (FS, n=31) or "No-Foot-Shocks exposed" (No-FS, n=16) group. No-FS animals were placed into the chamber for the same amount of time without receiving any foot-shock. The room for this procedure was dedicated to this apparatus. No other tests were conducted in this room.

C.3. Behavioral procedures

Eight complementary behavioral tests over 28 days after foot-shock exposure were used to get a large behavioral repertoire and to increase the robustness of the analysis by avoiding day artefact (Figure 9). These tests were chosen to identify PTSD-like behaviors on mice according to four core PTSD criteria described in DSM-V: **avoidance** measured through defensive behaviors expression during re-exposure to FS-associated cue reminders after short (days 5 and 7) and long (days 14-17 and 28) delays to test the strength of the aversive memory over time. **Fear generalization** was measured through defensive behaviors to neutral cues, spontaneous **anxiety-like behavior** in the elevated-plus maze test, and **hypervigilance** evaluated by startle responses to an air puff. The three last criteria, representing behavioral responses to FS non-associated stimuli, could reflect a generalized anxiety. Since anxiety-like behaviors had been observed only from 10 days after stress exposure in rodents (Chauveau et al. 2012; Mitra et al. 2005), the behavioral tests were performed at days 16, 18 and 23 after foot shocks exposure in our procedure.

All the experimental sessions were video-recorded, and behaviors were scored by a researcher blind to the animal's group. Two researchers were assigned for carrying

the protocols: one running the « aversive » tasks, i.e. foot-shock exposure and the euthanasia, while the other one ran the eight remaining behavioral tests.

C.3.a. Foot-shock related test: main variables

For all tests associated with foot-shocks (cue reminders and context re-exposure), the two behavioral variables with the bigger variance were assessed: (1) freezing, defined as a complete immobility of the animal for longer than 3 seconds, back-plated ears, while only jerky heart-beating/breathing movements are distinct, and (2) trying to escape, going from attempts to climb the wall to succeeded jumps to the box's edges. Scoring was performed by a researcher blind to the animal's group using Solomon Coder® free software (Milano, Italy).

Cue reminders tests (D7 and D14)

According to DSM-V, **avoidance** is a coping mechanism in which an individual acts to prevent experiencing stressful emotions or re-experiencing a traumatic event. Here, the camphorated alcohol-soaked sponge (at D7) or the metallic grid (D14), serving as reminder cues of the foot-shock exposure, were placed for 5 minutes into the home-cage and the behavior was recorded from 2 minutes before to 2 minutes after the reminder.

Partial/Full context re-exposure (D5, D17 and D28)

To analyze the profile of FS mice, and analyze if animal presented a defensive behavior persistent over time, all animals were placed 5 minutes into the foot-shocks-associated chamber with the grid, but without the soaked sponge and receiving no foot-shock at day 5 and 17 (partial context), and placed into the full FS context (box, grid, and camphorated alcohol-soaked sponge) at day 28. To correlate behavioral response to cellular analysis (c-FOS protein expression), each mouse placed into the full FS context foot-shock during 5 minutes were then sacrificed and their brain taken 90 minutes later.

C.3.b. Unconditioned behaviors to assess anxiety-like generalization

All foot-shocked animals were expected to express defensive behaviors to foot-shocks (FS)-associated cues and context. Therefore, to assess generalized anxiety-like behavior, only behaviors during unconditioned tests were used as referred to the fear generalization, hypervigilance, and anxiety core PTSD symptoms in Human (American Psychiatric Association 2013).

New object/new context test (D16)

According to DSM-V, **fear generalization** is a core feature of PTSD in which individual expresses a heightened distress to situations and cues not related to the trauma but that recall some aspects of it. This distress-like behavior was tested in our procedure at day 16 (D16) by a test of a total of 10 minutes, cut into 2 sessions of 5 minutes. The first session consisted in a new/neutral context exposure. Briefly, the animal was placed into a new and neutral box (34x27x22 cm, cubic box) with a different litter than the one usually used in their home cage. After 5 minutes, the animal was replaced into its living cage for 2 minutes while the experimenter placed a new and salient object (an 80x80 mm wooden block cleaned with a solution of 10% diluted peach essential oil). For the second session, the animal was placed again in the test box for 5 minutes in presence of the object.

Elevated-plus Maze (D18)

The spontaneous exploratory behavior five minutes in the elevated-plus maze test was used to evaluate the **anxiety-like behavior of animals**. Each mouse was placed into the center of the Elevated-plus-maze arena, made of black Plexiglas (30x5 cm in each 4 arms, two without walls and two enclosed by 15 cm high walls; 60 lux in the open arms and 20 lux in the closed arms). The maze was 40 cm above the ground. Distance, time, velocity in open and closed arms of the maze were quantified using Noldus® software. Head dippings in the open arms were manually scored.

Air puff startle test (D23)

According to DSM-V, **hypervigilance** is a state of extreme alertness that undermines the quality of life. Among the batch of hypervigilance symptoms, the exaggerated startle response is expressed by most PTSD patients. Each mouse was placed into the contention apparatus of the SR-LAB-Startle Response System® (SDI, San Diego, CA, USA). Mice were exposed to a background white noise (60 dB SPL) played during the entire session. A session consisted of a habituation period of 5 minutes followed by 40 trials, composed of 100 ms of background noise then 20 ms of air puff (10 psi), pseudo-randomly presented (inter-trial time of 7-15 seconds). The contention apparatus consists in a 5cm diameter X 12cm length acrylic cylinder. This apparatus is linked to a piezo-electric plate that records the amplitude of response (mA) to the air puff and the latency to the maximal startle response of the animal throughout the session. The signal was recorded *via* the SR-LAB® software.

To exclude moving-animal trials, the difference between the average amplitude across the entire response window (100 to 120 ms) and the average amplitude of the 99 first milliseconds before the air puff were calculated. If the difference was negative, the animal was considered moving before the air puff and then the trial was removed from the analysis.

C.4. Parameters to determine the composite score of anxiety-like generalization

For each test, the two variables composed of a data set with the bigger variance were chosen to create the composite score and an integer from 0 to 3 were assessed to each data (**Figure 10**). The aim of the composite score is to observe the severity of the behavioral alteration in comparison to the control group (No-Footshock, No-FS). The higher the score, the more the behavior altered. Each limitation of each integer was dependent of the statistical parameters of the No-FS group.

New context and new object (**Figure 10A**): the two variables are a percentage of time doing a specific behavior. So, the minimum and the maximum of behavior's expression could not be over 0 and 100. The behavior of a FS animal was considered doing an adaptive behavior if the percentage is in the range of the No-FS ones. The sum of the maximum datum with the standard error of the No-FS group was considered the upper limit of the integer 0. Since no control animal were expressing high percentage of freezing or escaping and the study aim is to discriminate the animals through the severity of behavioral alterations, the 3 left integers limitations were assessed according to statistical parameters of the FS group, specifically the 25% and 75% percentile of the FS data set (**Figure 17, supplementary data**).

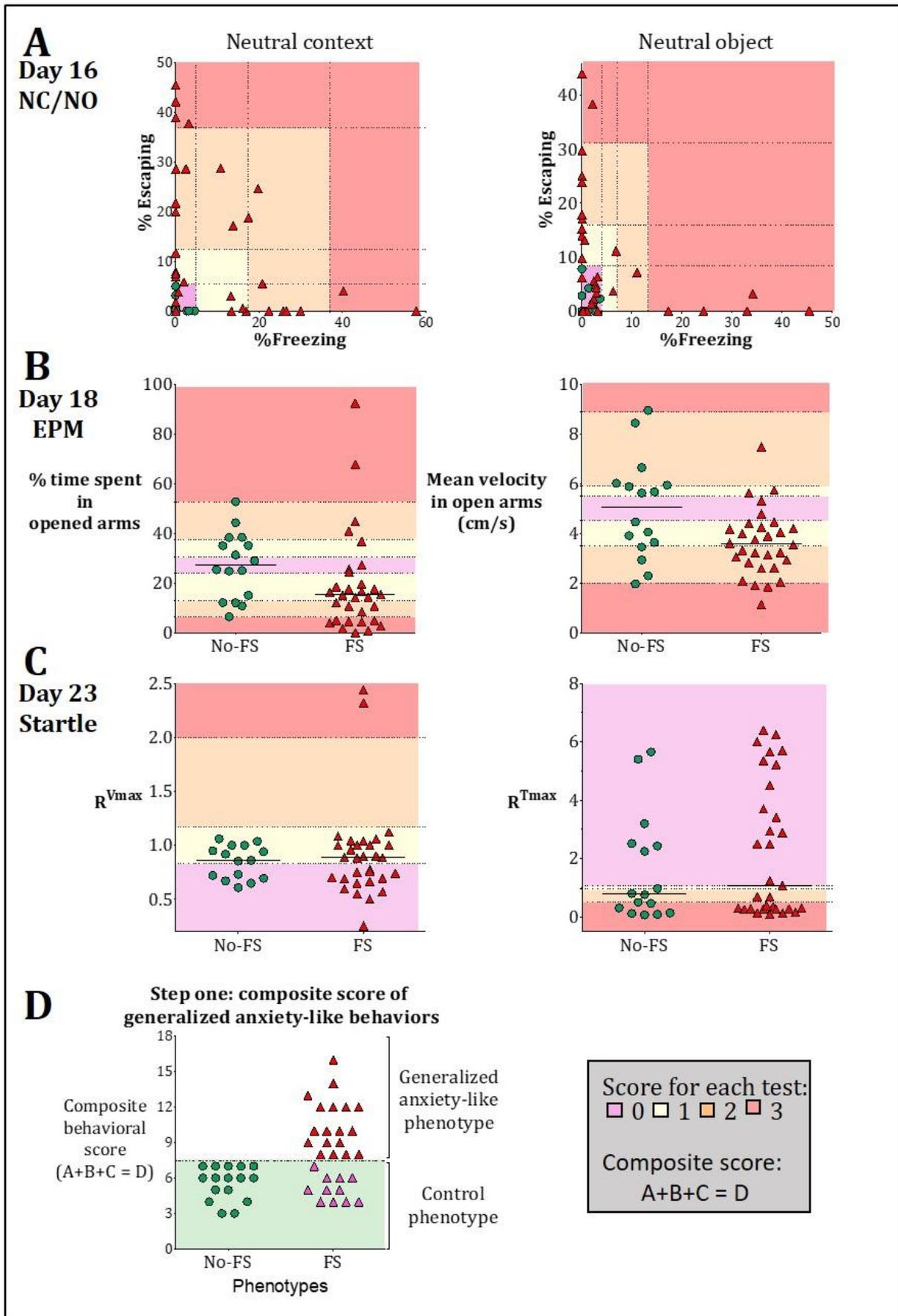


Figure 10: First step of profiling behavioral analysis: characterization of resilient and generalized anxiety-like phenotype mice.

Two variables with the higher variance were chosen to each test: **A.** Percentage of freezing and percentage of time escaping the test box at day 16 during the new and neutral context (left panel) and object (right panel) exposure. **B.** Percentage of time spent (left) and the mean velocity (right) on open arms of the Elevated-plus Maze (EPM; day 18). **C.** Ratio of the median of maximum amplitude of response of the 5 last trials over the 5 first trials ($R^{V_{max}}$, left) and the ratio of the latency to obtain the maximum amplitude ($R^{T_{max}}$, right) during the airpuff startle. **D:** the first step of the classification leads to a composite score for each mouse, above a score of 7 (maximal score for no foot-shocked control animals), the mice's phenotype is considered as generalized anxiety-like phenotype. For **A-C:** Score from 0 to 3 (■ 0, ■ 1, ■ 2 and ■ 3; numbers on the right; each symbol represents one animal). ▲ FS exposed mice, ● No-FS (controls) mice, bar: median). For statistical characteristics of upper and lower limits for score of each variable Figure 11.

Elevated-plus maze (EPM, **Figure 10B**): This spontaneous behavioral test is mainly used to assess anxiety, represented in our context by lower time spent and lower velocity in open arms. The Swiss mice are susceptible to stress. We were then expecting that even No-FS would have expressed a certain degree of anxiety. So, the weights were assessed according exclusively on No-FS data set statistical parameters. But another behavioral alteration could be observed in this test, if animal spent most of their time in open arms and/or an increased velocity. These results could suggest a risky phenotype. To be able to consider the two opposite altered behavior in the EPM, the weigh was assessed in two opposite ways, below (threshold up) or above (down) the integer 0. The integers 1, 2 and 3 were then delimited by the 25%, 75% and 95% percentiles (**Figure 17**).

Startle (**Figure 10C**): The test analyses are always characterized by the maximum amplitude of response (V_{max}) and the latency to obtain this response (T_{max}). We then evaluate the habituation by comparing the response in the last 5 trials with the last 5 first trials in a session composed of 40 trials. So, we calculate the ratio of each variable, $R^{V_{max}}$ and $R^{T_{max}}$ respectively. The characteristics of hyperarousal are verified in the presence of both a lack of decreased response amplitude (indicating habituation) and a reduction in response latency. To be less restrictive than a threshold above or below 1, we considered a real habituation profile according to No-FS, when the $R^{V_{max}}$ was inferior to 0.83 and the $R^{T_{max}}$ superior to 1.1. The threshold delimited the integers 2 and 3 were also given in accordance of statistical parameters of the No-FS data set (**Figure 17**).

C.5. Cellular analysis

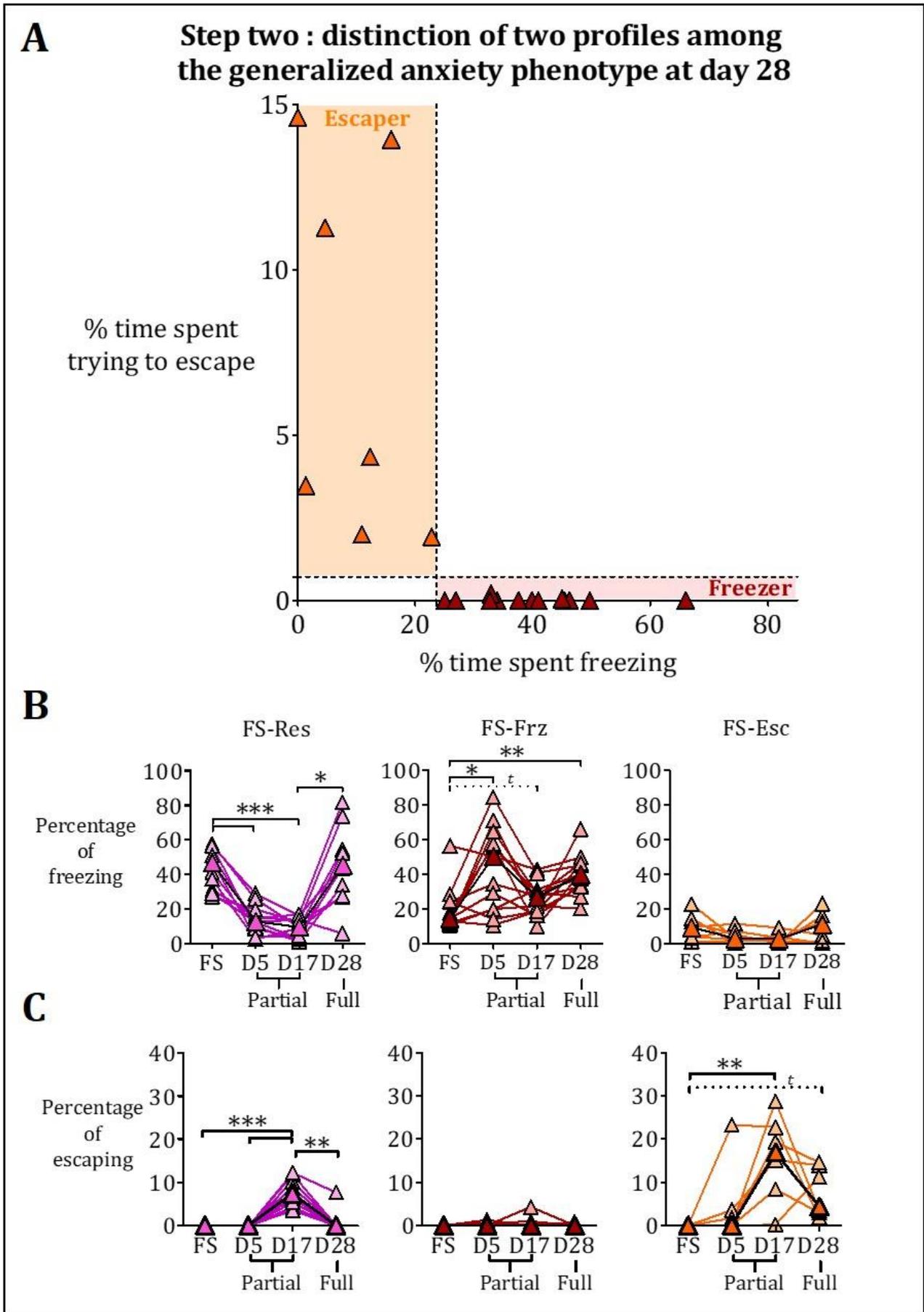
C.5.a. Samples preparation

Animals were deeply anaesthetized by isoflurane 4% for 4 min and brain were perfused by PBS solution then immediately collected and fresh frozen in -25°C-cooled isopentane solution and stored at -80°C. Twenty micrometers thick coronal sections of the brain were cut at -15°C using a cryostat device and applied on Superfrost+® slides. Three adjacent brain sections of bilateral paraventricular nucleus of hypothalamus (PVN, Bregma -0.82mm to -0.94mm), bilateral amygdala (AMG, Bregma -1.34mm to -1.58mm), locus coeruleus (LC, Bregma -5.34mm to -5.52mm), and periaqueductal gray were cut (PAG, posterior part Bregma -4.96mm to -5.02mm and anterior part Bregma -4.48mm to -4.36mm).

C.5.b. Immunohistochemistry

Fresh frozen sections were first post-fixed on previously 4°C cooled PFA 4% during 30 minutes. Then sections were permeabilized with a Triton 0.1% solution during 15 minutes. After a 2 hours' saturation treatment in Emerald® antibody diluent (cat. #936B-08, Sigma-Aldrich), the overnight cold incubation of primary antibodies was carried out: rabbit anti-Fos (1:1000; Abcam, cat. # ab190289), chicken-anti-TH (1:1000; Abcam, cat. ab76442) and mouse Ig2b-anti-PKCdelta (1:1000; BD Biosciences, cat. #610398). The next day, the secondary incubation was performed for 2 hours: Donkey anti-rabbit IgG (Alexa Fluor™ 568, 1:2000; Thermo Fisher Scientific, cat. #A10042), donkey anti-chicken IgY (Alexa Fluor™ 488, 1:2000; Jackson Immuno Research, cat. #703-545-155) and goat anti-mouse IgG2 (Alexa Fluor™ 488, 1:1000; Thermo Fisher Scientific, cat. #A2114). All steps were followed by two consecutive 3 minutes rinses in PBS 1X solution. The mounting procedure was performed with ProLong™ Gold Antifade Mountant with DAPI (cat. P36931).

Figure 11: Second step of profiling behavioral analysis and characterization of two profiles among generalized anxiety phenotype mice through their defensive behavior. **A.** Profiling of FS susceptible mice according to their behavior the day of the full context exposure. An animal was considered as escaper when their presented at least one escaping attempts. **B-C.** Percentage of freezing (B) and escaping (C) through all the procedure, the day of the footshocks exposure (FS), during the partial (day 5 and 17) and full (day 28) context exposure. Friedman statistical analysis: *, p-val < 0,05; **, p-val < 0,01 and ***, p-val < 0,001. each light-colored symbol represents an animal. And the dark colored symbol the median of the cluster. ■ No-FS, no-footshocks exposed mice (control) ■ FS-Res, stressed resilient mice ■ FS-Frz, stressed susceptible freezing mice ■ FS-Esc, stressed susceptible escaping mice.



C.6. Statistical analysis

Because heterogeneous variance of the different groups, non-parametric tests were used for all the results presented in this study. Post-hoc multiple pairwise comparison of mean ranks for all group were performed. Spearman correlations were calculated between behavioral (day 28 freezing and escaping; composite generalized anxiety-like score) and cellular data and only significant results are shown. All statistical analyses were performed with Statistica® software. All graphs were made using Prism® software.

D. Results

D.1. A 2-step behavioral profiling analysis highlighted three phenotypes in foot-shocked mice.

Step 1: The first aim of the behavioral tests performed in our procedure was to determine whether the mouse general behavior could be first considered as generalized anxiety or not. As for the clinical questionnaire PCL-5, we created a behavioral alteration global composite score that would help categorizing each animal into resilient vs generalized anxiety phenotypes. We focused on four tests (**Figure 10**): new/neutral objects (NO) and context (NC) exposure at day 16, the elevated-plus maze test (EPM) at day 18, and the air puff startle test at day 23. Two variables with the higher variance were chosen per test. A weight was assigned to each variable's data from 0 to 3 integer, according to the level of the dispersal of the behavior from the non-FS control one (**Figure 10A-C**; see **Figure 17** for statistical characteristics of upper and lower limits for score of each variable). The sum of the weighted data from the four behavioral tests (eight variables in total) corresponds to a cumulative and composite generalized anxiety-like score to each animal (**Figure 10D**). The higher the composite score, the higher change from non-FS controls and therefore the more extreme was considered the behavior of FS animals. As the maximal global score of non-FS mice was 7, then we consider a score inferior to 7 as a control/resilient phenotype and above 7 as generalized anxiety/susceptible phenotype. With this first step, among 31 foot-shocked animals, we distinguished 20 mice with a phenotype defined as generalized anxiety/susceptible (i.e. a global score above 7, 64.5% of FS mice), from the other 11 FS mice that obtained a score under 7, named FS-Resilient (FS-Res, 35.5%) mice (**Fig. 1D**).

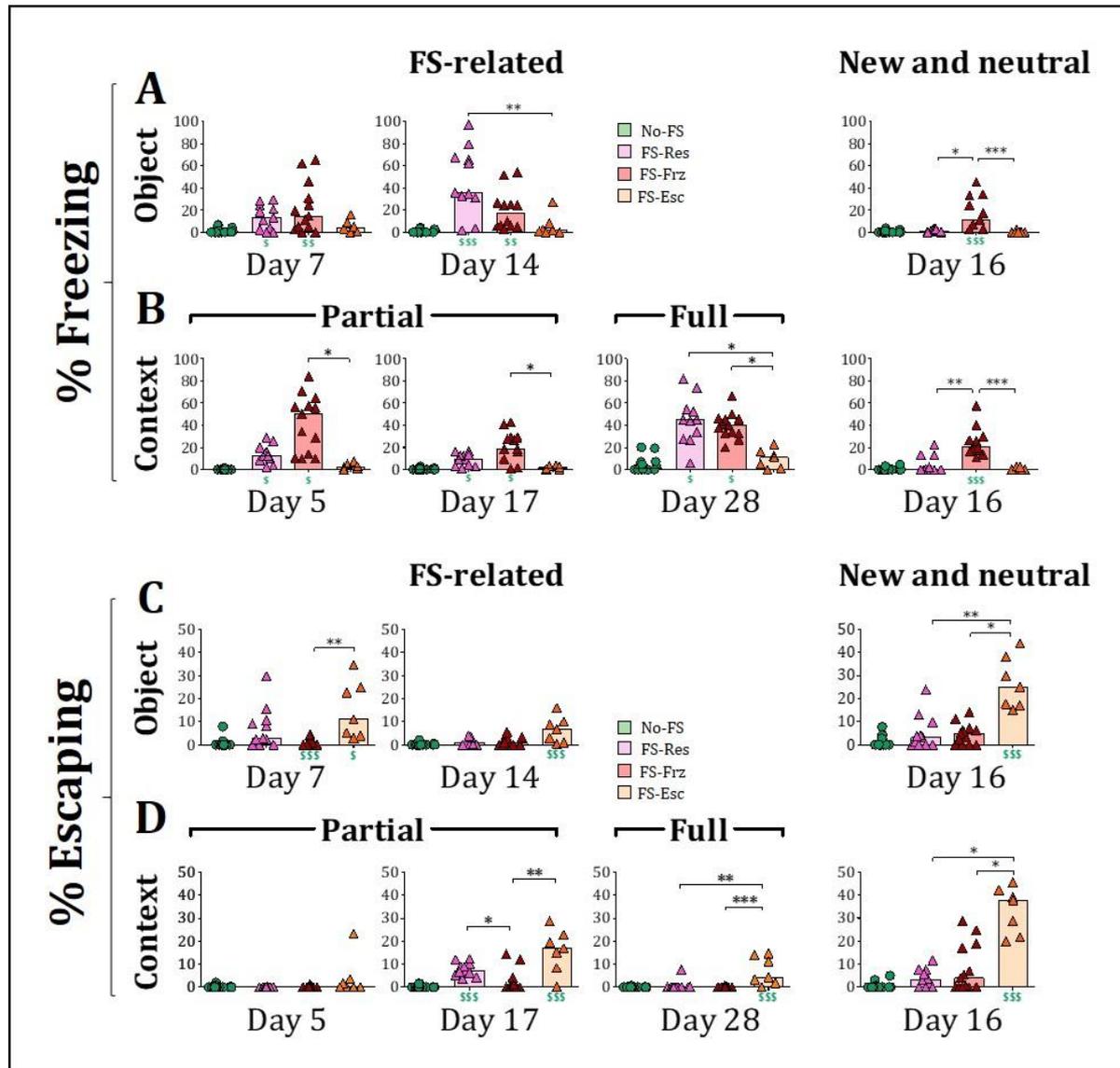
Step 2: The second aim of the classification was to evaluate if the FS mice presenting a generalized anxiety-like behavior could be discriminated according to their defensive behaviors to FS context re-exposure on day 28. The animals were categorized following two behavioral phenotypes (**Figure 11A**): animals with a high rate of freezing only, named FS-Freezer (FS-Frz), and animals with a low rate of freezing but having tried to escape at least once, named FS-Escaper (FS-Esc). This second step of behavioral analysis leads to the classification of FS mice into three phenotypes: 11 animals were classified as FS-Resilient (**FS-Res**, 35.5%), 13 as FS-Freezer (**FS-Frz**, 42%) and 7 as FS-Escaper (**FS-Esc** 22.5%).

The day of the footshocks (on day 0), FS-Res showed a higher level of freezing behavior than FS-Frz ($H = 36.044$, $p\text{-val} < 0.001$) and FS-Esc ($H = 36.044$, $p\text{-val} = 0.013$; **Figure 11B**). No escaping behavior was observed (**Figure 11C**). Animal from the three clusters showed tail rattling, a specific behavior only observed the day of foot-shocks (**Figure 18, supplementary data**).

On next days, we wanted to investigate if the freezer and escaper susceptible phenotypes were stable across time. Firstly, during partial and full context re-exposure (**Figure 11B-C**), the time spent freezing was increased on day 5-17 and 28 in FS-Frz (**Figure 11B**; Friedman analysis: $X^2 = 13.89$, $p\text{-val} = 0.0031$; comparisons to FS values: $p\text{-val} < 0.05$; $p\text{-val} < 0.08$ and $p\text{-val} < 0.01$, respectively) and the time spent escaping was increased on day 17 and 28 in FS-Esc (**Figure 11C**; Friedman analysis: $X^2 = 30.75$, $p\text{-val} < 0.0001$; comparisons to FS values: $p\text{-val} < 0.001$ and $p\text{-val} < 0.01$, respectively). Regarding FS-Res, the time spent freezing was decreased on day 5 and 17 (**Figure 11B**; Friedman analysis: $X^2 = 24.27$, $p\text{-val} < 0.0001$; comparisons to FS values: $p\text{-val} < 0.001$ and $p\text{-val} < 0.001$) whereas the time escaping was increased on day 17 (**Figure 11C**; Friedman analysis: $X^2 = 30.75$, $p\text{-val} < 0.0001$; comparisons to FS values: $p\text{-val} < 0.001$).

Figure 12: Percentage of freezing (A, B) and escaping (C, D) during foot-shock (FS)-associated and new/neutral object (A) or context (B) exposures.

From left to right and up to bottom, percentage of time spent freezing at day 7, day 14 and day 16 during the object exposures (A, C) and during the partial (B, D) (at day 5 and at day 17), full context (day 28) and new context (day 16). Kruskal-Wallis and post-hoc statistical analysis between FS mice/ FS mice with No-FS mice: */\$, p-val < 0,05; **/\$\$, p-val < 0,01 and ***/\$\$\$\$, p-val < 0,0001. ■ No-FS, no-footshocks exposed mice (control) ■ FS-Res, stressed resilient mice ■ FS-Frz, stressed susceptible freezing mice ■ FS-Esc, stressed susceptible escaping mice. Each symbol represents one animal. △ FS mice, ○ No-FS mice.



We also compared the percentage of freezing (Figure 12B) and the percentage of time trying to escape (Figure 12D) between groups each day of context re-exposure using Kruskal-Wallis statistical analysis. Analysis of variance of the two defensive behaviors, freezing and escaping, analysis highlighted significant effects at day 5 (H=

30.83, $p\text{-val} < 0.0001$ and $H = 30.67$, $p\text{-val} < 0.0001$), at day 17 ($H = 32.63$, $p\text{-val} < 0.0001$ and $H = 30.67$, $p\text{-val} < 0.0001$) and at day 28 ($H = 33.06$, $p\text{-val} < 0.0001$ and $H = 21.58$, $p\text{-val} = 0.0001$). The post-hoc analysis revealed that the FS-Frz and FS-Res mice showed higher levels of freezing than No-FS mice (day 5: $p\text{-val} < 0.0001$ and $p\text{-val} = 0.003$; day 17: $p\text{-val} < 0.0001$ and $p\text{-val} = 0.002$; day 28: $p\text{-val} < 0.0001$ and $p\text{-val} < 0.0001$) and only FS-Frz comparing to FS-Esc at day 17 ($p\text{-val} = 0.023$) and day 28 ($p\text{-val} = 0.027$). FS-Res presented higher freezing rate than FS-Esc when the full context was presented at day 28 ($p\text{-val} = 0.019$). In an opposite way, FS-Esc presented a higher percentage of escaping attempts than FS-Frz and No-FS at day 17 ($p\text{-val} = 0.006$ and $p\text{-val} < 0.0001$) and higher than, FS-Frz, FS-Res and No-FS too at day 28 ($p\text{-val} = 0.010$, $p\text{-val} = 0.013$ and $p\text{-val} = 0.011$). FS-Res presented higher rate of escaping than FS-Frz and No-FS at day 17 ($p\text{-val} < 0.044$ and $p\text{-val} = 0.0005$). Secondly, we focused on freezing (**Figure 12A**) and escaping (**Figure 12C**) behavior **to FS-related cues**, the camphorated alcohol-soaked sponge and the metallic grid delivering the foot-shocks, initially presented during the trauma were placed into the house-cage of each animal during 5 minutes at day 7 and day 14 respectively. First, when the sponge and the metallic grid were placed into their home-cage at day 7 and day 14 respectively, there was a significant difference in percentage of time spent **freezing** between clusters (Kruskal-Wallis variable, $H = 14.36$, $p\text{-val} = 0.0025$; $H = 27.89$, $p\text{-val} < 0.0001$; **Figure 12A**). Post-hoc comparisons test indicated that both FS-Frz and FS-Res animals significantly spent more time on freezing than No-FS mice, both at day 7 ($p\text{-val} = 0.0035$ and $p\text{-val} = 0.031$, respectively) and day 14 ($p\text{-val} = 0.0024$ and $p\text{-val} < 0.0001$, respectively). The statistical analysis revealed a significant higher freezing percent at day 14 for FS-Res comparing to FS-Esc clusters ($p\text{-val} = 0.016$). Regarding the **escape attempts** (**Figure 12C**), there was also a significant difference between groups at day 7 and day 14 ($H = 19.43$, $p\text{-val} = 0.0002$; $H = 14.66$, $p\text{-val} = 0.0021$ respectively). The post-hoc pairwise comparison tests revealed that the percentage of time trying to escape the home-cage is significantly higher for FS-Esc mice comparing FS-Frz animals at day 7 ($p\text{-val} = 0.013$). There was also a significant higher percentage of escape time in FS-Esc mice comparing to No-FS rodent at both day 7 ($p\text{-val} = 0.0005$) and day 14 ($p\text{-val} = 0.0034$).

Overall, among susceptible animals, freezing and escaping behaviors to FS-related reminders and contexts were observed from day 5 to day 28 in freezers and escapers groups respectively showing a defensive behavior persistent over time.

Defensive behaviors to FS-related cue and context were also persistent in FS-Resilient mice but were not generalized **to new and neutral object (NO) and context (NC)** such as observed in freezers and escapers phenotypes (**Figure 12, right graphs**). The Kruskal-Wallis tests revealed a significant difference between group for the percent of time spent **freezing** ($H= 26.96$, $p\text{-val} < 0.0001$ and $H= 24.79$, $p\text{-val} < 0.0001$ for NO and NC tests respectively (**Figure 12A-B**). Precisely, FS-Frz mice showed higher freezing rate with FS-Esc mice and FS-Res mice both with a new context ($p\text{-val} = 0.0014$, $p\text{-val} = 0.0041$; **Figure 12B**) and with a new object ($p\text{-val} = 0.0002$, $p\text{-val} = 0.049$; **Figure 12A**). FS-Frz mice also showed higher percentage of freezing when presented to a new context and a new object comparing to No-FS ($p\text{-val} = 0.0001$ and $p\text{-val} = 0.0002$, respectively). For the **escape attempts** (**Figure 12C-D**), the non-parametric statistical analysis revealed significant differences between groups both when a new context NC ($H= 22.28$, $p\text{-val} = 0.000$; **Figure 12D**) and when facing to a new object NO ($H= 21.90$, $p\text{-val} = 0.0001$; **Figure 12C**). Indeed, while NC and NO were presented, FS-Esc mice showed higher escaping time percentage comparing FS-Frz mice ($p\text{-val} = 0.022$), FS-Res mice ($p\text{-val} = 0.042$) and to No-FS mice ($p\text{-val} < 0.0001$). The same results were obtained when comparing FS-Esc mice with FS-Frz ($p\text{-val} = 0.017$), with FS-Res ($p\text{-val} = 0.012$) and with No-FS ($p\text{-val} < 0.0001$), while the new object was present into the test box.

Taken together, the longitudinal behavior analysis to FS-related and neutral cues suggested i) anxiety-like behavior generalization to neutral cue only in susceptible animals; ii) defensive behavior to FS-related context and cues persist over time in freezer and escaper clusters that might be considered as a PTSD-like behavioral profile.

D.2. The 2-step classification of FS mice revealed different cellular activity in FS-associated brain structures

As separate behavioral profiles may relate to different network activities, we wanted to correlate the behavior of animal representative of each phenotype with brain cellular activity after a FS-related context re-exposure. We suspected that even if the same brain structures such as PVN, LC, AMG and PAG, were involved in all the FS mice, the sub-regions activities would be different depending on the three phenotypic subgroups. All analysis were obtained with the median of the number of cFOS+ cells of three structure sections.

First, to investigate the brain area involved in the **physiological stress response**, we looked at the **PVN and LC activities** (**Figure 13**). The statistical analysis revealed a significant difference of number of Fos positive cells in PVN at Day 28 between groups (**Figure 13B**; $H= 11.89$, $p\text{-val} = 0.0078$). The post-hoc test explained that FS-Frz and FS-Esc but not FS-Res had higher Fos positive cells rate in PVN comparing to No-FS ($p\text{-val} = 0.0096$, $p\text{-val} = 0.033$ and $p\text{-val} = 0.22$, respectively). For the LC, the statistical analysis revealed no cluster difference (**Figure 13D**; $H= 6.72$, $p\text{-val} = 0.08$).

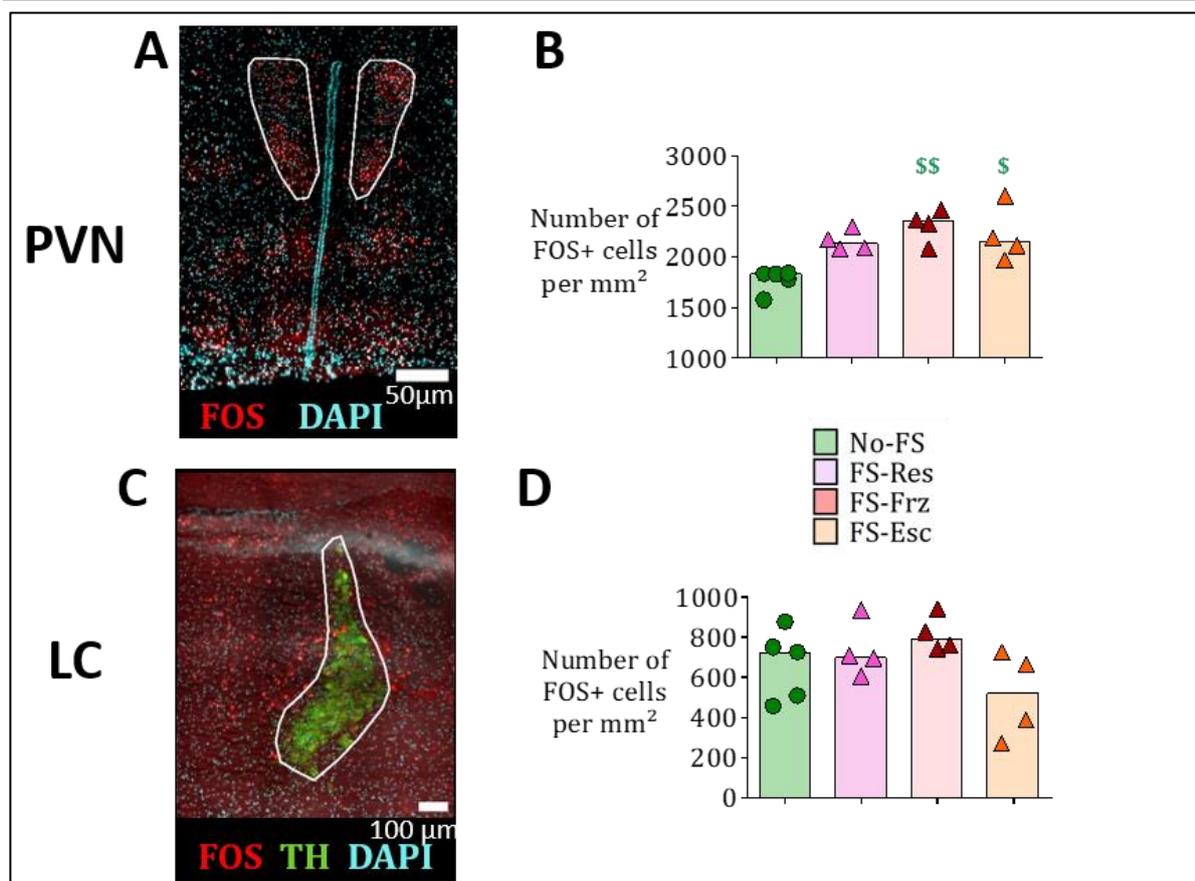


Figure 13: Cellular activation of PVN and LC after full FS-associated context re-exposure.

A. Representative section of No-FS (left panel) and FS (right panel) group: fluorescent immunohistochemistry of Fos protein (red) and the nuclear marker DAPI (cyan). **B, D.** Number of Fos+ cells in PVN were higher in the PTSD-like phenotypes. No difference was found in LC. Post-hoc Kruskal-Wallis test: \$, $p\text{-val} < 0,05$ and \$\$, $p\text{-val} < 0,01$, comparison of FS mice with No-FS mice. **C.** Representative section of LC in accordance with Paxinos atlas: fluorescent immunohistochemistry of Fos protein, DAPI and the Thyroxine Hydroxylase (TH, green), marker of monoaminergic cells. Scales: A, 50 μm and C, 100 μm . ■ No-FS, no-footshocks exposed mice (control) ■ FS-Res, stressed resilient mice ■ FS-Frz, stressed susceptible freezing mice ■ FS-Esc, stressed susceptible escaping mice. Each symbol represents the median of three sections, Δ FS mice, \circ No-FS mice.

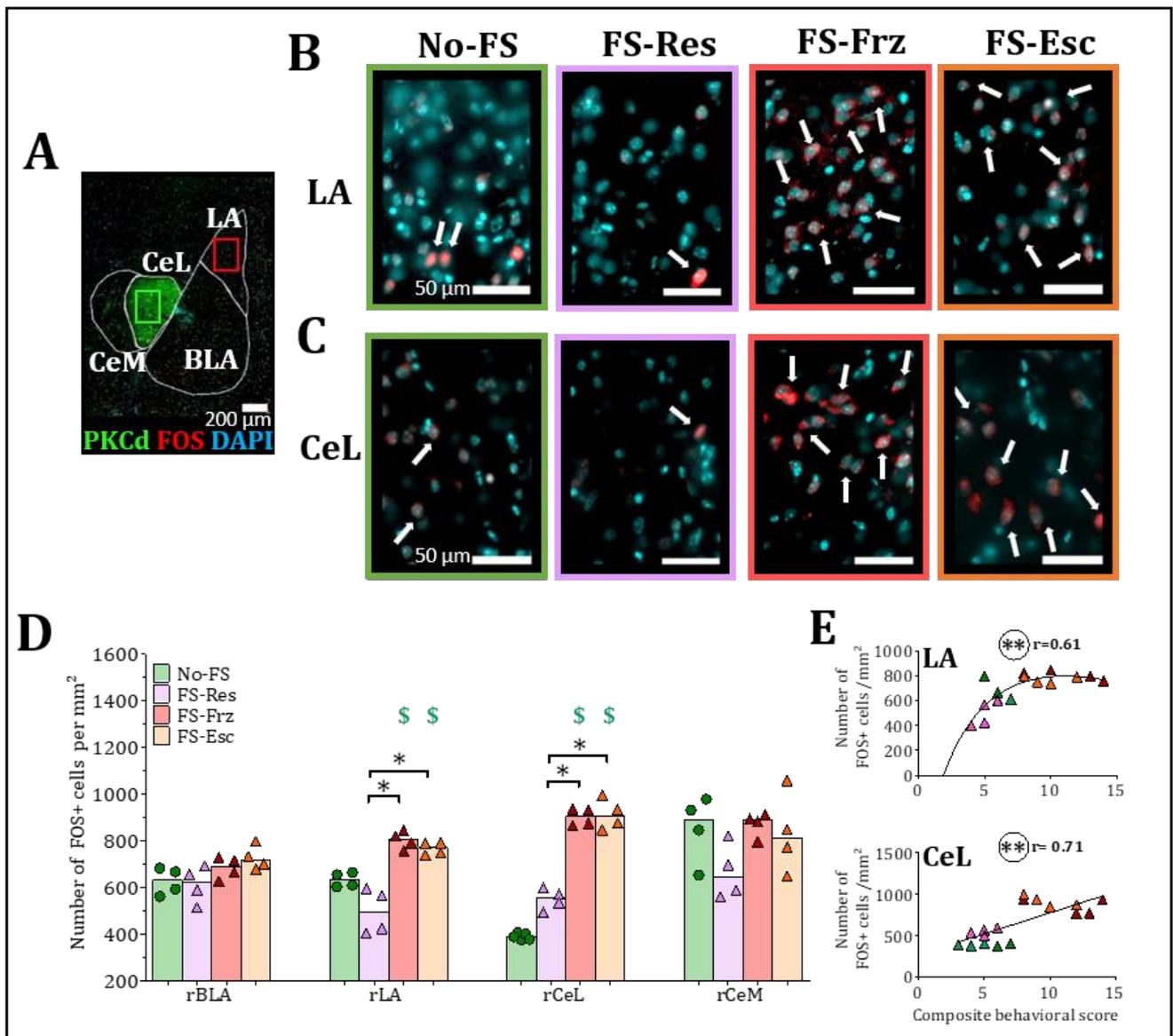


Figure 14: Cellular activation of right AMG nuclei after full FS-associated context reexposure.

A. Brain slices focusing on the four main AMG nuclei: lateral (LA), basolateral (BA), central lateral (CeL) and central medial (CeM). Fluorescent immunohistochemistry of PKCd (green) to delimits the CeL border, Fos (red) as recently-activated neuron marker and DAPI (blue) as nuclear maker. **B-C.** From left to right: Representative section of No-FS, FS-Res, FS-Frz and FS-Esc phenotypes. Rectangles represent a zoomed-in section of on LA (B) and the CeL (C) nuclei. Scale bars 200 μ m (A), and 50 μ m (D-E). White arrows indicate FOS+ cells **D.** Number of Fos+ cells were higher in the right LA (rLA) and right CeL (rCeL) of FS-Frz and FS-Es but not in FS-Res clusters, Post-hoc Kruskal-Wallis test: *: p-val<0,05, **: p-val<0,01 and ***: p-val<0,001, \$: p-val for comparing of FS-mice with No-FS mice, p-val < 0,05 for all; each point represents an animal, Δ FS mice, \circ No-FS mice. **E.** Spearman correlation of the number of Fos+ in the rLA (top) and rCeL (bottom) and the composite anxiety-like score of FS mice. **: p-val<0,01, r: spearman correlation; each symbol represents the median of three sections, Δ FS mice, \circ No-FS mice; \blacksquare No-FS, no-footshocks exposed mice (control) \blacksquare FS-Res, stressed resilient mice \blacksquare FS-Frz, stressed susceptible freezing mice \blacksquare FS-Esc, stressed susceptible escaping mice.

The **cognitive stress response** was assessed by investigating the **cellular activities of the AMG and the PAG**. First, the **AMG activity** was analyzed into the 4 anatomo-functional nuclei (BLA, LA, CeL and CeM (**Figure 14A**)). We distinguished the left and right amygdala. No significant difference between groups in all the left amygdala nuclei was observed (data not shown). In contrast, significant results were observed in two right (r) AMG nuclei, *i.e.* in rLA ($H = 8.914$, $p\text{-val} = 0.031$) and in rCeL ($H = 11.30$, $p\text{-val} = 0.010$; **Figure 14B-D**). Precisely, the number of Fos positive cells in the rLA was higher for both FS-Frz and FS-Esc compared to FS-Res ($p\text{-val} = 0.022$, $p\text{-val} = 0.034$, respectively) and compared to No-FS ($p\text{-val} = 0.046$, $p\text{-val} = 0.045$, respectively). The same result was observed when comparing the number of rCeL Fos+ cells of FS-Frz and FS-Esc with FS-Res ($p\text{-val} = 0.048$, $p\text{-val} = 0.038$, respectively) and with No-FS ($p\text{-val} = 0.041$, $p\text{-val} = 0.018$, respectively). The spearman correlation between the amygdaloidal nuclei's cellular activities and the composite score of generalized anxiety were assessed (**Figure 14E**). While no significant correlation was found with the BLA and the CeM (data not shown), significant positive correlation was found with the LA and the CeL nuclei (spearman $r = 0.61$, $p\text{-val} = 0.0126$ and spearman $r = 0.71$, $p\text{-val} = 0.0014$).

Even if PAG is quite an extended brain structure (2 mm in the rostrocaudal axis (Franklin and Paxinos 2019), the anatomical and functional connectivity along is not quite clear (Linnman et al. 2012). The excitotoxic lesions of the posterior but not the anterior part of PAG provoked a reduction of conditioned freezing behavior (LeDoux et al. 1988). Other studies based on stimulations suggested that posterior part should be involved in flight and freeze defensive behaviors, while anterior part might be implicated in confrontational defensive reaction (fight) and backward avoidance (P Carrive et al. 1997; Pascal Carrive 1993). More is known for the sub regions of the PAG, with the dPAG associated to escape and innate freezing. Indeed, numerous studies have examined the anterior PAG and defensive behaviors. However, there has been considerable variation in the stereotaxic coordinates of the anterior PAG region of interest from one study another. Distinct afferences and efferences along the antero-posterior axis are suggested by the lack of convergence between lesion and stimulation results (Pascal Carrive 1993; Harricharan et al. 2016; Linnman et al. 2012; D M L Vianna and Brandão 2003). Here, the **PAG cellular sub-regions activities** (dPAG, ldPAG, lgPAG and vPAG) were analyzed between groups (**Figure 15A**) in two regions, called anterior

and posterior part. No differences were observed in both anterior and posterior part of left and right lateral regions of PAG (data not shown) contrary to dorsal and ventral PAG (dPAG and vPAG respectively). Indeed, in both the anterior and posterior part of the vPAG (**Figure 15**), significant differences were observed between groups ($H= 13.39$, $p\text{-val} = 0.0039$ and $H= 10.41$, $p\text{-val} = 0.0154$, respectively). Only FS-Res mice presented higher positive cells rate than control group in the anterior vPAG (**Figure 15B**; $p\text{-val} = 0.045$). The intergroup post-hoc analysis revealed that FS-Esc mice cellular activation was lower than FS-Res mice ($p\text{-val} = 0.047$) in the anterior part of the vPAG. In the posterior vPAG (**Figure 15B**), all 3 FS mice presented higher FOS+ cells than No-FS mice (FS-Res $p\text{-val} = 0.049$, FS-Frz $p\text{-val} = 0.030$ and FS-Esc $p\text{-val} = 0.49$). Furthermore, to assess a differential neural activity along the antero-posterior axis of the vPAG, the analysis of the anterior/posterior ratios of FOS+ cells (**Figure 15B**) revealed that the number were lower than 1, suggesting a higher activation in the posterior vPAG of FS-Esc mice ($p\text{-val} = 0.0083$).

Regarding the dPAG, differential cellular activation variations were found between group in both anterior and posterior part of the dPAG **Figure 15C**, $H= 7.49$, $p\text{-val} = 0.049$ and $H= 11.54$, $p\text{-val} = 0.009$, respectively). In the anterior part, the intragroup analysis revealed that FS-Frz phenotype cellular activation was lower than No-FS in anterior ($p\text{-val} = 0.048$). The intergroup analysis reported that FS-Frz presented lower Fos positive cells ($p\text{-val} = 0.0036$). In the posterior part of the dPAG (**Figure 15C**), FS-Esc cellular activation was lower than No-FS ($p\text{-val} = 0.0041$). Additionally, while, the FR-Esc did show lower rate in the posterior part of the dPAG ($p\text{-val} = 0.048$) compared to FS-Res. The analysis of the anterior/posterior ratios revealed that the number of FOS+ cells were higher in the posterior dPAG in No-FS and FS-Frz (**Fig.6C**; $p\text{-val} = 0.0135$, and $p\text{-val} = 0.0001$).

To go further in the analysis, correlation of cellular activity and the defensive behaviors at day 28 (freezing and escaping) were assessed (**Figure 15D and Figure 19, supplementary data**). No significant correlation was found for percentage of time spent freezing and the vPAG (both anterior and posterior part, **Figure 19 supplementary data**) and the anterior part of dPAG (**Figure 15D**). Concerning the posterior part of the dPAG (**Figure 15D**), the spearman analysis revealed a significant positive correlation between the number of FOS+ cells and the percentage of time spent freezing at day 28 (spearman $r = 0.60$, $p\text{-val} = 0.0287$).

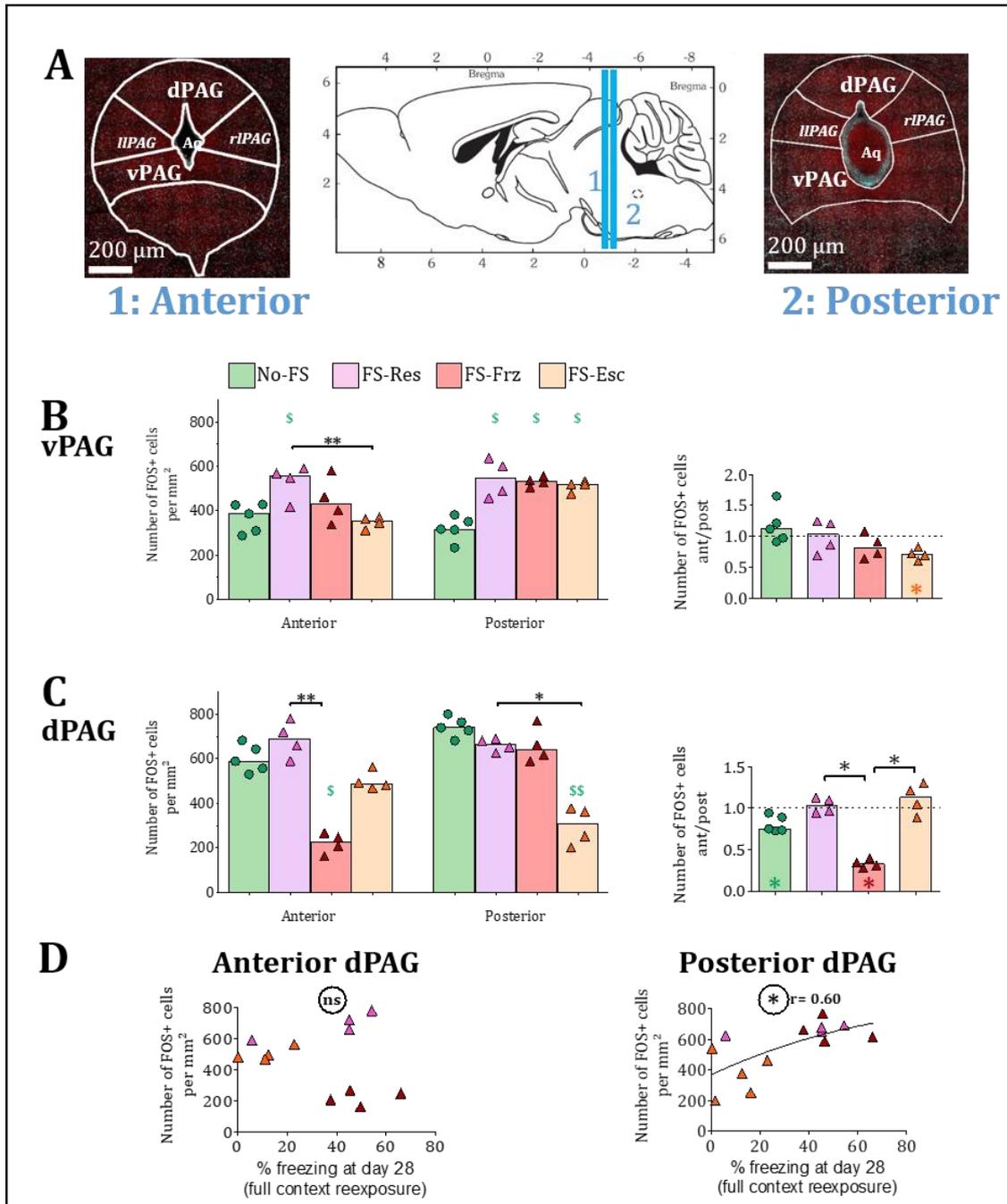


Figure 15: Cellular activation of anterior and posterior PAG after FS-associated context re-exposure.

A. Brain slices focusing on the 4 columns (dorsal, dPAG, ventral, vPAG, and left/right lateral, lPAG/rPAG) of anterior (1, left, Bregma -4.48mm to -4.36mm) and posterior (2, right, Bregma -4.96mm to -5.02mm) posterior PAG. Fluorescent immunohistochemistry of Fos (red) as recently-activated neuron marker and DAPI (blue) as nuclear marker. Scale bars: 200 μ m. **B-C.** Number of Fos+ cells were higher in the posterior vPAG (B) of all FS mice and lower only in the anterior and posterior dPAG (C) compared to FS-FRZ and FS-Esc mice respectively. While the FS-Esc mice showed a lower cellular activation of the anterior vPAG, the FS-Frz showed also a lower activation of the anterior part, but of the dPAG. Post-hoc of Kruskal-Wallis test: *: p-val<0,05, **: p-val<0,01. Each point represents an animal. **D.** Spearman correlation of the number of Fos+ in the anterior (left) and posterior (right) dPAG and percentage of time spent freezing. ■ No-FS, no-footshocks exposed mice (control) ■ FS-Res, stressed resilient mice ■ FS-Frz, stressed susceptible freezing mice ■ FS-Esc, stressed susceptible escaping mice. Each symbol represents the median of three sections, Δ FS mice, \circ No-FS mice.

E. Discussion

The main challenge of an animal model is to mimic the conditions under which the pathology develops, while at the same time obtaining behavioral changes that might be translated to human symptoms to bring to light new biomarkers and, eventually, original, and personalized treatment. In this article, the refinement of behavioral study using a two-step profiling analysis revealed three phenotypes among foot-shocked mice: one resilient group and two susceptible phenotypes with generalized anxiety-like behavior expressing freezing or escaping behaviors. Among these three FS phenotypes, differential brain cellular activations were observed in AMG and PAG supporting the crucial need to refine behavioral analysis and separate different clusters in foot-shocked animals (**Tableau 1** for a synthesis of the results).

PTSD-like behavioral alterations		Clusters			
		FS-Res	FS-Frz	FS-Esc	
Step one: Generalized anxiety	Fear generalization over new/neutral object/context	✗	✓	✓	
	Hypervigilance	✗	✓	✓	
	Anxiety-like behavior	✗	✓	✓	
Step two : Avoidance criteria and behavioral subtypes	Avoidance of full/concrete FS-associated cues	✓ (freezing)	✓ (freezing)	✓ (escaping)	
(sub)Phenotypes		Resilient	PTSD-like		
cFOS protein expressions	PVN		= ↗	↗	↗
	LC		=	=	=
	right AMG	BA	=	=	=
		LA	=	↗	↗
		CeL	=	↗	↗
		CeM	=	=	=
	dorsal PAG	Anterior	=	↘	=
		Posterior	=	=	↘
	ventral PAG	Anterior	↗	=	=
Posterior		↗	↗	↗	

Tableau 1: Summary table of behavioral and neurobiological results.

Behavioral and immunohistochemical results are mentioned for the three foot-shocked mouse phenotype. ✓/✗presence/absence of PTSD-like criteria. ↗ (increase as compared to No-FS mice) /↘ (decrease) of Fos protein expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN), the locus coeruleus (LC), the right amygdala nuclei (basolateral-BLA, lateral-LA, central lateral-CeL and central medial-CeM) and anterior/posterior dorsal and ventral periaqueductal gray matter (dPAG/vPAG).

The heterogeneity of PTSD supports the need to refine animal preclinical model to provide more personalized treatments. The present study showed that behavioral phenotyping might be the cornerstone when studying intense stress. Indeed, the two-step behavioral profiling analysis proposed here highlights the importance to include several complementary behavioral tests in order 1) to validate the complex behavioral deficits on FS mice and 2) to identify distinct profiles among animals presenting behavioral alterations such as defensive behavior generalization to neutral cues. The major key point of this analysis is to consider both the severity of the symptoms by using a cumulative behavioral score and persistent defensive behavior that might be considered as a PTSD-like profile. One caveat of our analysis is the impossibility to separate the confounding effect of behavioral tests on each other (Saré, Lemons, and Smith 2021).

The first step of the present analysis separated susceptible from resilient animals, as previously described in different animal models (Colucci et al. 2020; Deslauriers et al. 2019; Jeong et al. 2020; Olson et al. 2011; Philbert et al. 2011; Siegmund and Wotjak 2007; Torrisi et al. 2021; Verbitsky, Dopfel, and Zhang 2020). We looked at the anxiety-like behavior using open-field test before the foot-shock exposure (**Figure 19, supplementary data**). no difference was observed between groups then pre-existent difference of the anxiety-like behavior cannot explain difference between resilient and susceptible animals. Most of the behavioral analysis of PTSD mice models focus mainly on fear associated behavioral alterations and tend to overlook the other core symptoms of the PTSD, as the fear generalization, the hypervigilance or the negatively altered mood (Messent 2013). Generalization of anxiety-like behavior was crucial in the present study. Indeed, the resilient animals showed an interesting behavioral pattern as they expressed a strong defensive behavior during the foot-shock delivery (tail rattling and huge freezing amount) and the re-exposure to FS-related cues without generalizing to any neutral cues (**Figure 20, supplementary data**). Furthermore, the studies that carried out non-stress associated tests considered the phenotype of an animal as PTSD-like by using only one or two tests. The composite analysis of multiple behavioral tests carried out on different days and the modeling of multiple DSM-V symptoms reflect the robustness of our model by avoiding artificial state-dependent anxiety-like behavior observed with a unique behavioral test day. The global composite score, reflecting the cumulative variance from several behavioral tests

not related to FS, would therefore assess the severity of anxiety-like behavioral alterations after foot-shock.

The second step of the present profiling analysis was used to assign a specific behavioral response in FS susceptible animals that could be divided into two groups according to the nature of their defensive behavior: passive response for freezers and active response for the escapers. However, the processing of the switch between freezing and escaping in our procedure is not clear. In fact, De Franceschi et al. (De Franceschi et al. 2016) demonstrated that the visual detection of a predator was sufficient for mice to innately choose between freezing or escaping behaviors, according to predator distance. In our procedure, the source of the danger is not visible for the animal, but the two behaviors are displayed by rodents, and the conservation of one of these behaviors throughout the entire procedure could be described as a behavioral profile. Personality traits exist in animals (Forkosh et al. 2019; Gosling 2001; Mehta and Gosling 2008), but it seemed more appropriate to refer to the behavioral profile of personality traits in our case, as we only looked at behavioral responses in specific tests on isolated animals. Our phenotype classification, freezers, and escapers, is less complex and only look at one parameter (coping mechanisms) that is constant along the entire procedure. The *a posteriori* analysis of all behavioral tests showed that both FS susceptible and FS resilient mice presented a high rate of defensive behaviors during the multiple FS-associated object or context presentations (avoidance symptoms), reflecting an aversive memory persistent over time. Nevertheless, only the FS susceptible mice presented both the avoidance symptoms with a generalized anxiety-like phenotype. According to the DSM-V, only the FS susceptible mice checked all the criteria: avoidance, anxiety, hypervigilance, and fear generalization (**Tableau 1**). The freezer and escaper mice could therefore be considered as PTSD-like phenotypes.

Miller and colleagues, then other researchers' teams after (Egerton, Radomski, and Read 2019; Jaksić et al. 2012; Mark W Miller and Wolf 2013; Wolf et al. 2013) obtained, through a three-factor model of personality cluster analysis (D. Watson, Clark, and Harkness 1994), at least three distinct PTSD subtypes in veterans subjects. Since personality traits are a variance of behavioral patterns among individuals, it could also reflect a variance of brain activity (Baykan et al. 2019; O'Gorman et al. 2006; Sugiura et al. 2000; Troisi Lopez et al. 2022).

A

Test - variable(s)	Scoring	Lower limit	Upper limit
New context and new object (D16) - % freezing & % Escaping	0	[0	Médiane + 5%]
	1] Médiane + 5%	25% percentile]
	2]25% percentile	75% percentile]
	3]75% percentile	100]
EPM (D18) % Open arms & Mean velocity on open arms	1	Up	[Médiane - 5%
		Down	Médiane + 5%
	2	Up]25% percentile
		Down	75% percentile]
	3	Up]75% percentile
		Down	95% percentile]
Startle (D23) - R^{Vmax}	0	[0	Médiane + 5%]
	1]Médiane + 5%	25% percentile]
	2]25% percentile	75% percentile]
	3]75% percentile	$+\infty$]
Startle (D23) - $RTmax$	0	[Médiane + 5%	$+\infty$]
	1]25% percentile	Médiane + 5%]
	2]75% percentile	25% percentile]
	3	[0	75% percentile]

B

		New context			
		% freezing		% escaping	
Scoring		Lower limit	Upper limit	Lower limit	Upper limit
0		0,0	4,9	0,0	5,4
1		4,9	17,3	5,4	12,3
2		17,3	37,0	12,3	37,0
3		37,0	100,0	37,0	100,0

		New object			
		% freezing		% escaping	
Lower limit	Upper limit	Lower limit	Upper limit	Lower limit	Upper limit
0,0	3,9	0,0	8,4		
3,9	7,0	8,4	16,0		
7,0	13,2	16,0	31,2		
13,2	100,0	31,2	100,0		

		EPM			
		arms		arms	
Scoring		Lower limit	Upper limit	Lower limit	Upper limit
0		23,8	30,5	4,5	5,5
1	Up	30,5	37,5	5,5	6,0
	Down	12,9	23,8	3,5	4,5
2	Up	37,5	52,7	6,0	8,9
	Down	6,4	12,9	2,0	3,5
3	Up	52,7	100,0	8,9	100,0
	Down	0,0	6,4	0,0	2,0

		Aipuff startle			
		R^{Vmax}		R^{Tmax}	
Lower limit	Upper limit	Lower limit	Upper limit	Lower limit	Upper limit
0,0	0,8	1,1	∞		
0,8	1,2	0,9	1,1		
1,2	2,0	0,5	0,9		
2,0	∞	0,0	0,5		

Figure 16 (supplementary data): Statistical characteristics of upper and lower limits for score assessment.

A. Score from 0 to 3 integer. No-FS: no foot-shocked animals are used as control group. Max: maximum value of the data set; std.error: standard error of the data set; Q1: 25% percentile of the data set; Q3: 75% percentile quartile of the data set; No-FS: No-foot shocked animals and FS: foot shocked animals. **B.** Table of the real value of the limitations for the new context/object exposition and the air puff startle response test. Due to the particularity of the data set, the EPM test 1, 2 and 3 integers are double.

In the objective to find biomarkers of both PTSD susceptibility and PTSD subtypes that are still lacking, we analyzed the cellular activity of four brain areas implicated in emotional processing and defensive behaviors: the PVN, the LC, the AMG sub-nuclei and the PAG. Consistent with our hypothesis, we found divergent cellular activities discriminating susceptible from resilient mice, but also PTSD-like phenotypes/behavioral profiles. PVN is an essential structure in the cerebral stress response circuit. Susceptible mice had an increased number of Fos positive cells in the PVN after FS-related context re-exposure, without clusters distinctions. These results are consistent with previous studies, demonstrating activation of PVN cells after a 60 to 120 min after an electrical foot-shock (Bonapersona et al. 2022; Bullitt 1990; X. Lin et al. 2018) or any stressors (K. J. Kovács 1998; L. Á. Kovács et al. 2018; Laorden, Castells, and Milanés 2003; Watanabe, Stone, and McEwen 1994). Here, we did not analyze the *c-Fos* expression after the stressor itself, but after behaving in the context, a reminder of foot-shock 28 days after as previously observed (Silva, Burns, and Gräff 2019). Our data are also consistent with the fear memory engram of the PVN hypothesis (Hasan et al. 2019). Briefly, Hasan et al. demonstrated that PVN oxytocin system encodes for context-specificity. As in our procedure we only looked at activated neurons in PVN without any subtype cellular discrimination, we could not go any further in the interpretation of the results. Interestingly, no significant increase of Fos positive cells in the PVN was not observed in FS-Resilient cluster suggesting the inhibitory control of PVN was still functional in the resilient group and probably impaired in susceptible animals (Ulrich-Lai and Herman 2009).

The results on the LC are not as expected, as this structure is known to be active after all type of stress and the hypernoradrenergic is a characteristic of PTSD patient and animal model (Le Dorze et al. 2019; Hendrickson and Raskind 2016). The latency between the test and the brain extraction (90 min) could explain the lack of significant result, as the LC, directly connected to sensorial system, could be activated more rapidly than other structures. Concerning AMG activity, FS related -context re-exposure induced Fos activation of susceptible mice in both LA and CeL was higher than of resilient phenotype mice. As most studies, the AMG Fos activity is mainly analyzed after the first stress exposure (L. Á. Kovács et al. 2018; Radulovic, Kammermeier, and Spiess 1998), as LA neurons are known to be activated during fear conditioning (Bergstrom et al. 2013; Bergstrom, McDonald, and Johnson 2011). Most of studies of memory retrieval after

contextual fear were focused on hippocampus and cortex (Strekalova et al. 2003; Toropova et al. 2020). Our results are still in accordance with studies showing an increased number of Fos neurons on CeL and LA of susceptible mice after long-term full context recall (An et al. 2021; Milanovic et al. 1998; Silva, Burns, and Gräff 2019). Lin et al. found higher Fos expression in susceptible mice one hour after foot-shock stress and no difference one week after but without any stress reminder (X. Lin et al. 2018). Therefore, activation of the AMG in the present study in susceptible mice might be attributed to the context reminder that recall the conditioned memory. The non-activation of AMG of resilient mice, by suggesting an inhibitory control of amygdala activity even these animals showed an important amount of freezing behavior, supports the relevance of our behavioral profiling analysis. More interestingly, the severity of the symptoms quantified by the composite global behavioral score was positively correlated with the number of Fos-positive cells in the lateral and central-lateral right nuclei of AMG suggesting an AMG inhibition removal in susceptible animals. The specific activation of the right part of AMG corroborated previous findings in PTSD-like memory impairments in mice (Kaouane et al. 2012) suggesting a hypothetical lateralization of emotions in rodents (Gainotti 2021). Lesion studies suggested a role of central nucleus of AMG in freezing behavior and the involvement of lateral and basal nuclei in conditioned escaping (Choi, Cain, and LeDoux 2010; Lázaro-Muñoz, LeDoux, and Cain 2010). Regarding the same level of activation in both groups, further double immunolabelling in AMG nuclei should be required to dissociate freezer and escaper behaviors in our protocol.

A dualistic role of dPAG and vPAG in the expression of defensive behaviors in function of the distance of the stressor had already been suggested: when the danger is immediate and escapable, the dPAG is activated and its connection to amygdala lead to escape attempts. On the contrary, when the situation is inescapable, the vPAG-CeA circuits underlined the freezing behavior (Canteras and Goto 1999; P Carrive et al. 1997; Comoli, Ribeiro-Barbosa, and Canteras 2003; D M L Vianna, Landeira-Fernandez, and Brandão 2001; Daniel Machado Luiz Vianna et al. 2003). The switch between freezing and escaping behaviors is not clear, as all animal in our procedure are exposed to a closed and inescapable box.

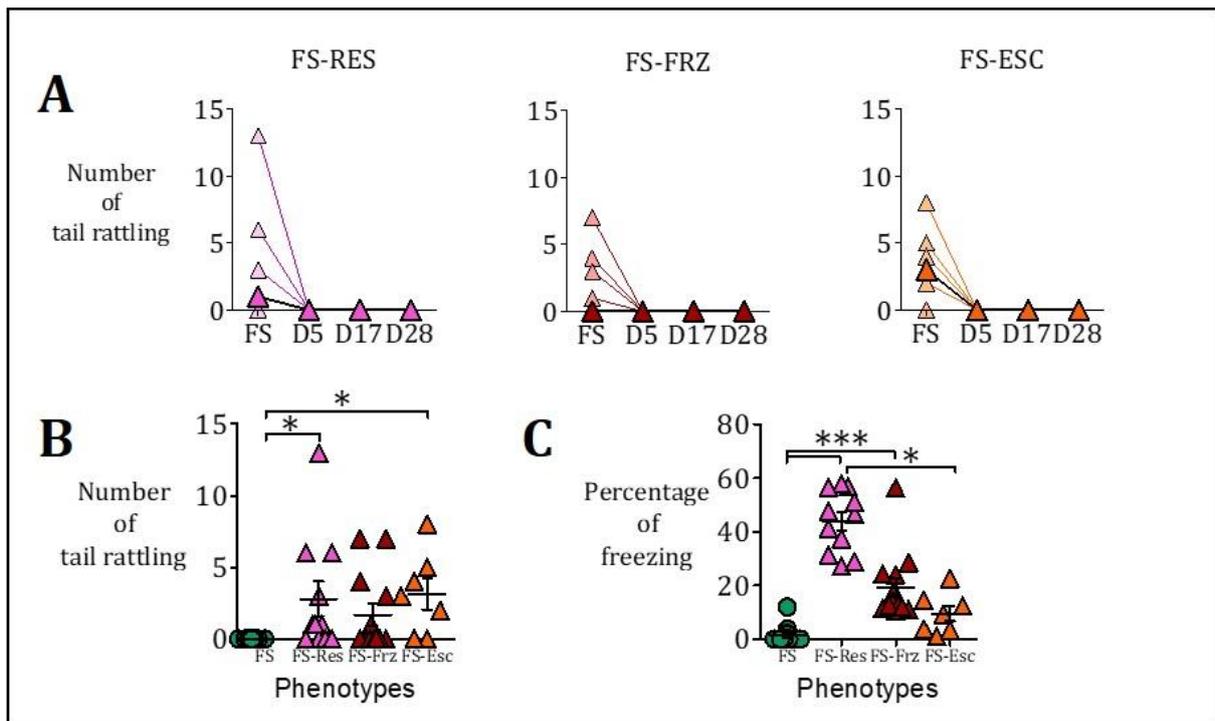


Figure 17 (supplementary data): Footshocks-induced specific behaviors into FS mice.

A. Number of tail rattling through the all procedure. Each bright colored symbol represents an animal and each dark colored symbol represents the median of the group. **B-C.** Number of tail rattling (**B**) and the percentage of freezing (**C**) the day of the footshock exposure (FS). Statistical analysis: post-hoc of Kruskal-Wallis: *, p-val < 0.05; **, p-val = 0,001 and ***, p-val < 0,0001. Each symbol represents an animal. ■ No-FS, no-footshocks exposed mice (control) ■ FS-Res, stressed resilient mice ■ FS-Frz, stressed susceptible freezing mice ■ FS-Esc, stressed susceptible escaping mice; each symbol represents one animal △ FS mice, ○ No-FS mice.

Nevertheless, the activation of the ventral PAG in both FS-Frz and FS-Res mice, presenting a high percentage of reminder-associated freezing is concordant with the literature (Marcus L Brandão et al. 2008; Daniel Machado Luiz Vianna et al. 2003). Interestingly, PTSD-like phenotypes could be mainly discriminated with both the dPAG and the vPAG but also along the anteroposterior axis. In fact, while FS-Frz presented a high rate of freezing in FS -associated context, FS-Esc presented less freezing, more escaping behavior and fewer FOS+ cells in the posterior part of the dPAG. Furthermore, while both FS-Frz and FS-Res showed high rates of freezing at day 28, they did not present the same cellular activation in the PAG and AMG. The differential neural activity between resilient and freezer mice suggested a distinct freezing behavior and probably separated cognitive processes. Taken together, the present results suggest a role of “activator” of both defensive behaviors for the posterior vPAG while the posterior dPAG might play a role of a switch between passive and active defensive behavior. It might

suggest a dual activation gradient along the anteroposterior and dorsoventrally axes of the PAG. The central amygdala is connected to both ventral and dorsal PAG, so the internal circuitry involvement could differ between FS-Frz, FS-Esc and FS-Res animals and should be further tested using optogenetic control of functional connectivity.

In conclusion, the two-step profiling analysis revealed heterogeneity in foot-shocked mice by discriminating both susceptible and resilient mice and two PTSD-like phenotypes. This new classification highlighted divergent brain cellular activity in core structures of PTSD development that strongly interact with one another during fear memory acquisition, integration, and its expression. Being correlated to right amygdala activation, the global behavioral score of generalized-anxiety-like might reflect the severity of PTSD-like symptoms. Overall, the present study might lead to further preclinical investigations in PTSD heterogeneity to bring more personalized new therapeutic targets.

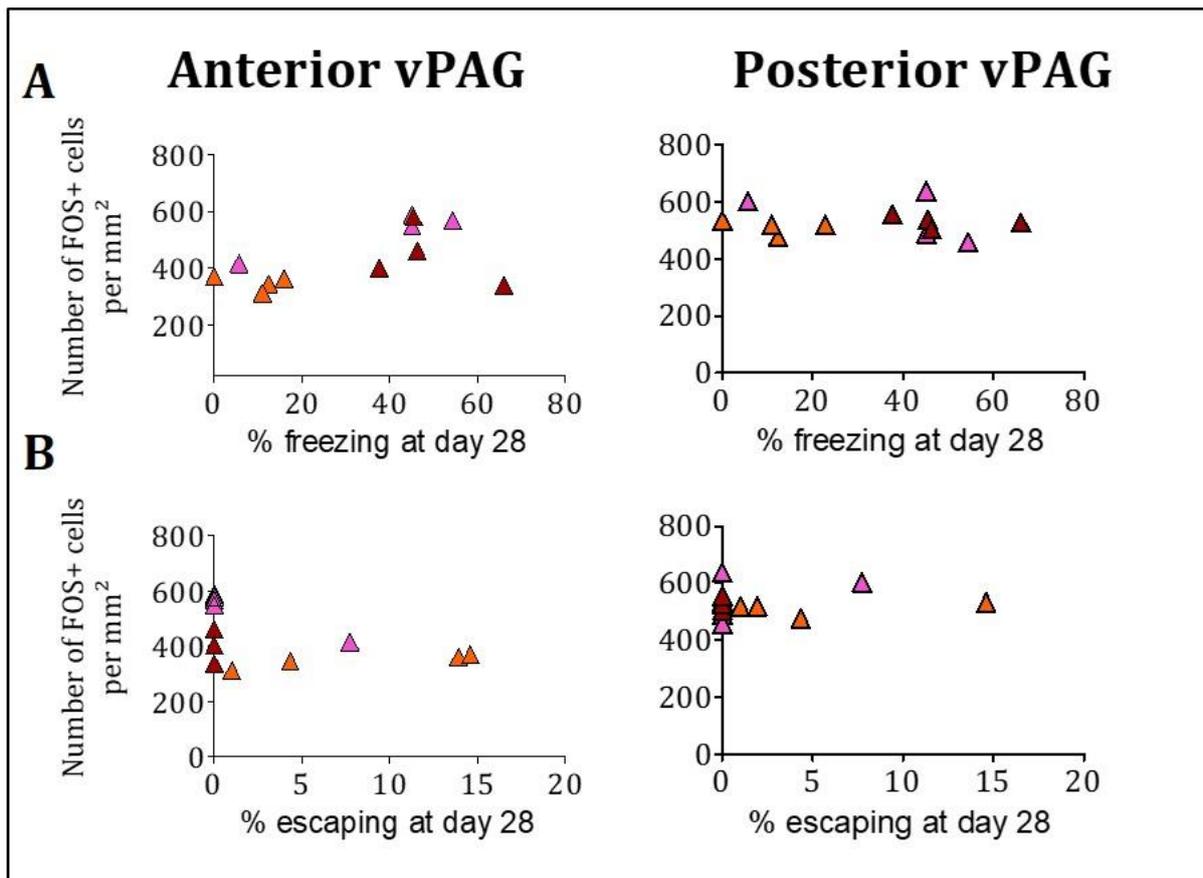


Figure 18 (supplementary data): Spearman correlations between anterior (left) or posterior (right) vPAG cellular activities with the percentage of time spent freezing (A) or the percentage of time spent escaping (B).

*, p -val < 0.05. ■ No-FS, no-footshocks exposed mice (control) ■ FS-Res, stressed resilient mice ■ FS-Frz, stressed susceptible freezing mice ■ FS-Esc, stressed susceptible escaping mice. Each symbol represents one animal △ FS mice, ○ No-FS mice.

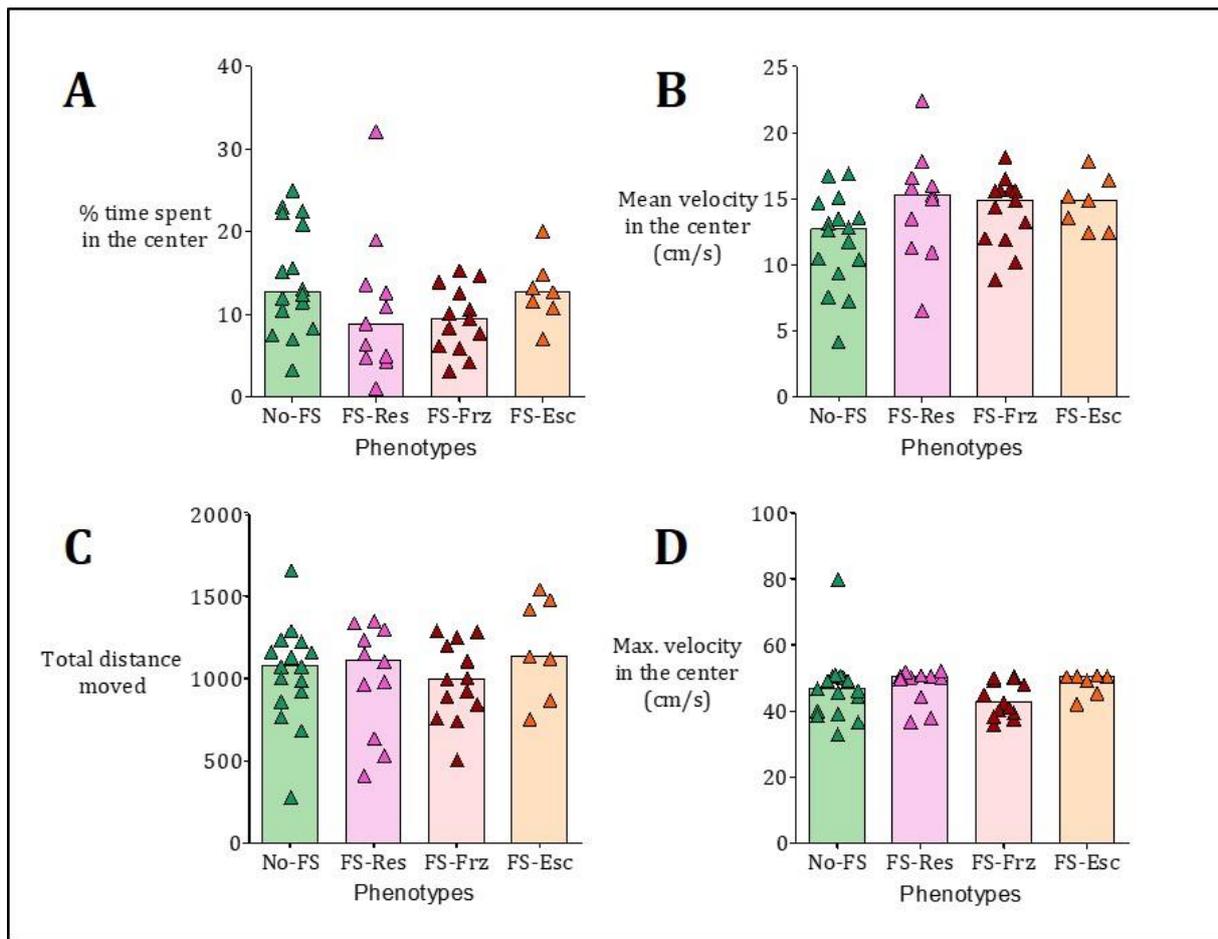


Figure 19 (supplementary data): Anxiety-like behavior of mice in the open field (before the foot-shock exposure).

Kruskal-Wallis statistical analysis showed no group effect. ■ No-FS, no-footshocks exposed mice (control) ■ FS-Res, stressed resilient mice ■ FS-Frz, stressed susceptible freezing mice ■ FS-Esc, stressed susceptible escaping mice; each symbol represents one animal △ FS mice, ○ No-FS mice.

F. Résultats complémentaires : Hétérogénéité d'expressions des altérations comportementales

Après avoir observé l'hétérogénéité du comportement de défense face aux stimuli associés aux chocs électriques, nous voulions savoir si les souris susceptibles présentaient une hétérogénéité d'expression des altérations comportementales aux tests non associés aux chocs électriques. Pour cela, nous avons repris les données des tests comportementaux permettant d'observer les comportements de type-anxiété et l'hyper vigilance utilisé pour le phénotype des animaux et fait des analyses intergroupes (**Figure 21**).

F.1. Altérations comportementales de type anxiété : EPM, Figure 21A

L'analyse intergroupe révèle des différences significatives pour le temps total passé dans les bras ouverts et la vitesse de déplacement moyenne dans les bras ouverts ($H= 15.15$, $p\text{-val} = 0.0017$ and $H= 14.07$, $p\text{-val} = 0.028$, respectivement). Les animaux susceptibles immobiles (FS-Frz) passent moins de temps total dans les bras ouverts et s'y déplacent moins rapidement que les souris contrôles non stressées (No-FS, $p\text{-val} = 0.0012$ and $p\text{-val} = 0.010$ respectivement) et les souris susceptibles fuyantes (FS-Esc, $p\text{-val} = 0.039$ and $p\text{-val} = 0.024$). Il n'y a pas de différence significative pour les souris résilientes (FS-Res).

F.2. Hypervigilance : test de sursaut, Figure 21B

Une diminution d'amplitude de réponse et une augmentation de la latence de cette réponse tout au long de la session indiquent une habituation de l'animal. L'analyse intergroupe du ratio $R^{V_{\max}}$ ne montre pas de différence significative entre les groupes ($H= 0.73$, $p\text{-val} = 0.87$). Cependant l'analyse intragroupe révèle que les ratios $R^{V_{\max}}$ des souris contrôles, résilientes et immobiles étaient inférieurs à 1 ($T= 3.865$, $df= 14$, $p\text{-val} = 0.0017$; $T= 2.818$, $df= 9$, $p\text{-val} = 0.0201$, and $T=3.998$, $df= 10$, $p\text{-val} = 0.0025$, respectivement). En revanche, pour les souris fuyantes, le ratio $R^{V_{\max}}$ ne diffère pas de 1, ce qui traduit une absence d'habituation chez ce phénotype. Concernant le ratio $R^{T_{\max}}$ (latence de réponse). L'analyse intergroupe montre des différences significatives ($H= 14.67$, $p\text{-val} = 0.0021$). Le ratio des souris résilientes est supérieur à celui des souris contrôles ($p\text{-val} = 0.017$), des souris immobiles ($p\text{-val} = 0.003$) et fuyantes ($p\text{-val} = 0.042$). L'analyse intragroupe révèle que le ratio des souris susceptibles immobiles est

inférieur à 1 ($T= 14.83$, $df= 10$, $p < 0.0001$) et celui des souris résilientes est supérieur à 1 ($T= 6.810$, $df= 10$, $p\text{-val} < 0.0001$). Les données R^{Tmax} montrent que la vitesse de réponse de sursaut augmente chez les souris immobiles et diminue chez les animaux résilients avec le nombre d'essais.

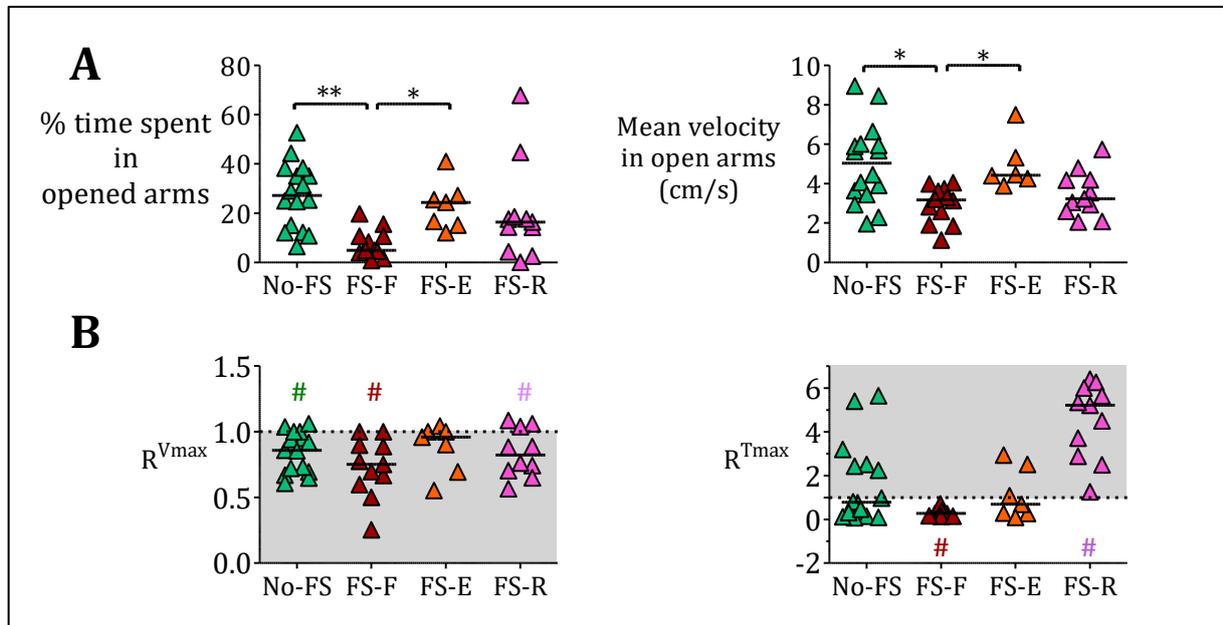


Figure 21: Comportements non associés aux chocs électriques en fonction des trois phénotypes.

A. Labyrinthe en croix surélevé. **B.** Test de sursaut, la partie grisée reflète l'habituation. R^{Vmax} : ratio des moyennes des amplitudes de réponses maximales sur les cinq derniers essais par rapport à la moyenne des cinq premiers, R^{Tmax} : ratio de la moyenne des latences d'apparition de l'amplitude V_{max} sur les cinq derniers essais par rapport aux cinq premiers. Analyse post-hoc de Kruskal-Wallis, *, $p\text{-val} < 0.05$ et **, $p\text{-val} < 0.01$; analyse intragroupe de comparaison à une valeur théorique de 1, #, $p\text{-val} < 0.05$, synonyme d'une différence significative de la moyenne théorique de 1. ■ No-FS, souris non exposées (contrôles), ■ FS-Res, souris exposées résilientes ■ FS-Frz, souris exposées susceptibles immobiles ■ FS-Esc, souris exposées susceptibles fuyantes.

Conclusion des résultats complémentaires :

Ces résultats complémentaires ont montré que les souris présentant une sensibilité élevée aux chocs électriques (FS) ont également manifesté des altérations comportementales distinctes lors des tests d'anxiété et de vigilance, tests non associés aux chocs électriques, mettant ainsi en avant **une hétérogénéité de réponse comportementale après une exposition à un stress aigue de forte intensité chez la souris**. Cette hétérogénéité d'expressions comportementales semble corrélée aux variations d'activités cellulaires observées au sein de l'amygdale et de la substance grise périaqueducule, structures cérébrales impliquées dans les réponses de défenses mais aussi dans la régulation de la mémoire émotionnelle. Cette hétérogénéité comportementale étant observable à la fois chez l'humain et l'animal, les résultats soulignent donc l'importance de considérer l'hétérogénéité des réponses comportementales lors de l'évaluation des phénotypes de stress dans les modèles précliniques de troubles de stress post-traumatique. L'amélioration de la valeur translationnelle du modèle préclinique permettrait alors d'apporter une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents aux troubles psychiatriques chez l'humain et d'apporter de nouvelles connaissances pour le développement de thérapies personnalisées.

CHAPITRE 2 :

LES ALTÉRATIONS HYPNIQUES APRÈS UNE EXPOSITION À UN STRESS INTENSE : ÉVIDENCES CHEZ L'HUMAIN ET L'ANIMAL

PARTIE 1 ~ INSOMNIES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES : ET SI LES PATIENTS SOUFFRAIENT D'UN TSPT ?

Chronic insomnia: are patients also suffering from PTSD symptoms?

*Article publié dans le journal *Frontiers in Sleep*, le 06 Septembre 2023,*

DOI : 10.3389/frsle.2023.1207232

I. PRÉAMBULE

Dans le cadre d'un diplôme universitaire menée entre le Master 2 et la thèse, j'ai participé à une étude clinique visant à évaluer les effets de 8 semaines de méditation en pleine conscience sur les insomnies de patient présentant des résistances aux psychothérapies et traitements médicamenteux (MBI, *mindfulness based-therapy for insomnia*). En amont de cette étude interventionnelle l'étude préliminaires a montré des résultats que l'on a publiés dans le journal « Frontiers in sleep ». En effet, 83% des patients se présentant au centre du sommeil de l'hôpital AP-HP Hôtel-Dieu à Paris ont reporté au moins un évènement traumatique au cours de leur vie, et 53% d'entre eux avaient un score supérieur à 33 sur le questionnaire d'auto-évaluation du TSPT (PCL-5, *PTSD Checklist for DSM-V*). Ces derniers résultats indiquent un potentiel TSPT.

II. ARTICLE

 | Frontiers in Sleep

TYPE Original Research
PUBLISHED 06 September 2023
DOI 10.3389/frsle.2023.1207232

 Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Matthew R. Ebben,
Cornell University, United States

REVIEWED BY
Ana Allen Gomes,
University of Coimbra, Portugal
Deirdre Conroy,
University of Michigan, United States

*CORRESPONDENCE
Marion Trousselard
[✉ marion.trousselard@gmail.com](mailto:marion.trousselard@gmail.com)

RECEIVED 17 April 2023
ACCEPTED 09 August 2023
PUBLISHED 06 September 2023

CITATION
Lardant E, Vialatte F, Ramdani C, Chauveau F,
Gauriau C, Storms L, Trousselard M and Léger D
(2023) Chronic insomnia: are patients also
suffering from PTSD symptoms?
Front. Sleep 2:1207232.
doi: 10.3389/frsle.2023.1207232

COPYRIGHT
© 2023 Lardant, Vialatte, Ramdani, Chauveau,
Gauriau, Storms, Trousselard and Léger. This is
an open-access article distributed under the
terms of the [Creative Commons Attribution
License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,
provided the original author(s) and the
copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic practice.
No use, distribution or reproduction is
permitted which does not comply with these
terms.

Chronic insomnia: are patients also suffering from PTSD symptoms?

Emma Lardant¹, François Vialatte², Céline Ramdani¹,
Frédéric Chauveau¹, Caroline Gauriau³, Léna Storms⁴,
Marion Trousselard^{1,5,6*} and Damien Léger^{3,4}

¹Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Brétigny-sur-Orge, France, ²Institut Pi-Psy, Draveil, France, ³Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (APHP), Hôtel-Dieu, Centre du sommeil et de la Vigilance, Paris, France, ⁴Université Paris Cité, VIFASOM (EA 7330 Vigilance, Fatigue, Sommeil et Santé Publique), Paris, France, ⁵Ecole du Val de Grâce, Paris, France, ⁶Adaptation, mesure et prévention en santé (APEMAC/EPASAM), Metz, France

Introduction: Insomnia is highly prevalent in the general population, and is commonly associated with somatic and psychiatric comorbidities. However, its origins remain poorly-understood. Recently, adverse childhood events (ACE), including traumatic experiences, have been found to be significantly associated with both insomnia and Post-Traumatic Stress Disorders (PTSD). Many patients with PTSD suffer from sleep disorders. However, we know much less about traumatic childhood experiences in patients with insomnia and PTSD.

Methods: Our exploratory study investigated a cohort of 43 patients (14 males, 29 females) clinically diagnosed with chronic insomnia at a sleep center, and systematically evaluated their condition using the trauma history questionnaire (THQ), and the PTSD checklist (PCL-5).

Results: Our results show that 83.72% of insomnia patients reported at least one traumatic event, while the prevalence of PTSD symptoms was 53.49%. For 11.6% of patients, insomnia began in childhood, while for 27.07% it began in adolescence. PCL-5 scores were associated with higher Insomnia Severity Index (ISI) scores, but not trauma. ISI scores were also higher for women, and positive relationships were observed between ISI scores, PCL-5 scores and the number of self-reported traumatic events among women.

Conclusions: These exploratory results highlight that the relationship between PTSD symptoms and insomnia could be sex-specific. They also highlight the importance of PTSD symptoms screening for patients diagnosed with chronic insomnia.

KEYWORDS

insomnia, post-traumatic stress disorder, trauma history, stress, sex

Highlights

- The prevalence of trauma and PTSD symptoms is high among (especially female) patients diagnosed with chronic insomnia.
- An evaluation of previous traumatic events and PTSD symptoms may help to improve insomnia care.
- PTSD screening may be important for patients diagnosed with chronic insomnia, as PTSD treatments could supplement insomnia treatments.

Introduction

Insomnia is the most prevalent sleep disorder; it affects 15–20% of the adult population, especially women and the elderly (Zeng et al., 2020; Van Someren, 2021). Despite its prevalence and the acknowledged impact on socioeconomics and quality of life (Léger and Bayon, 2010), chronic insomnia is poorly recognized by public health authorities worldwide. This may be due to ongoing uncertainties about underlying mechanisms and drivers for developing the disease. In practice, its natural history remains relatively poorly understood, despite the existence of numerous models (Van Someren, 2021). Several hypotheses for its pathogenesis have been proposed in recent decades which highlight the wide range of determinants potentially involved in its development. It has been established that previous exposure to stress is a precipitant, and insomnia models based on stress diathesis provide a better understanding of the pathological processes involved, even if the pathophysiology of the disease remains insufficiently understood (Kalmbach et al., 2016, 2018).

The stress-based approach is consistent with one of the most popular models, namely the 3P model, which distinguishes Predisposing, Precipitating, and Perpetuating factors (Spielman et al., 1988; Wright et al., 2019). The latter biopsychosocial model suggests that *Predisposing* factors occur in the premorbid phase of the disease, and can be biological (genetic and epigenetic), social, or psychological (Wright et al., 2019). *Precipitating* factors are defined as clinical or psychologically significant events that interfere with the individual's sleep during a specific period of his or her life. The behaviors and thought patterns that are put in place in an attempt to compensate for or cope with difficult or stressful times are considered potential *Perpetuating* factors. The presence of the latter factors tends to support the development of a chronic condition, even when precipitating factors are no longer present.

Recent work has identified five clinical subtypes of insomnia disorder, as a function of the level of distress and sensitivity to reward on the one hand, and reactivity to the environment on the other (Blanken et al., 2019). The subtypes are based on a multivariate pattern of stable characteristics, such as life history, trait positive or negative affect, and personality, and are in line with the role of stress response dysregulation in sleep disturbance (Kalmbach et al., 2018; Hertenstein et al., 2019; Van Someren, 2021). Moreover, prospective epidemiological studies have hypothesized that high premorbid stress reactivity may be a trait-like diathesis of insomnia, and the process of sensitization may correspond to exposure to a major stressful life event (Nusslock and Miller, 2016).

In this context, the Adverse Childhood Events (ACEs) framework can be used to study such events. ACEs are potentially traumatic events that occur in childhood and adolescence (up to 18 years of age), and are known to be associated with stress sensitization (Nusslock and Miller, 2016). Their prevalence does not vary as a function of the patient's country or culture (Kessler and Ustun, 2008; Sacks and Murphey, 2018) and, regardless of age, women are more highly represented among those who have faced four or more ACEs. Conversely, for all ages, the percentage of men who have never faced an ACE is always higher than that of women (Rosenman and Rodgers, 2004; Dube et al., 2005).

Furthermore, there is a growing body of scientific knowledge that suggests an association between ACEs and multiple sleep disorders in adulthood (Kajeeepeta et al., 2015; Lewin et al., 2019). The literature provides support for the idea that a high risk of lifetime stressors and ACEs can predict trauma and stress-related diseases such as post-traumatic stress disorder (PTSD) (Frewen et al., 2019). However, healthcare professionals have only recently taken the impact of ACEs on health problems in adulthood into account, despite the risk of PTSD (Kessler et al., 2010; Scott et al., 2010).

PTSD is a debilitating mental disorder that may develop after experiencing or witnessing a life-threatening event. It occurs in 5–10% of the population and is twice as frequent among women compared to men (Yehuda et al., 2015). Symptoms include re-experiencing, avoidance of situations that recall the event, negative alterations in cognition and mood, and increased arousal and reactivity (American Psychiatric Association, 2013). Although many patients complain of sleep disturbances (insomnia, nightmares, periodic leg movements, disruptive nocturnal behaviors, etc.) they are commonly assumed to be a secondary symptom of PTSD (Spoomaker and Montgomery, 2008; Hall Brown et al., 2015).

However, numerous clinical trials report a strong correlation between altered sleep and PTSD, and clinical reports show that sleep alterations often precede PTSD symptoms (Koffel et al., 2016). Research carried out in the past two decades highlights that insomnia is not only an epiphenomenon or consequence of other PTSD symptoms—rather, insomnia symptoms have been found to have an impact on the development and maintenance of other PTSD symptoms (Cox et al., 2017; Germain et al., 2017). From a psychological point of view, fear of sleep could maintain trauma-induced insomnia via fear-related arousal, especially in individuals with PTSD (Werner et al., 2021). From a physiological point of view, other authors argue that there is a reciprocal link between poor sleep, especially rapid eye movement (REM) sleep fragmentation, and PTSD (Saguin et al., 2021).

Against this background, our exploratory study examines the relationship between sex, chronic insomnia, self-reported traumatic life events, and PTSD symptoms.

Materials and methods

Participants

Our aim was to explore trauma history and PTSD symptoms in 50 new patients who complained subjectively of chronic insomnia according to ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014) criteria. Chronic insomnia was defined as a sleep disturbance that occurred at least three times a week and had been present for the preceding 3 months.

It was evaluated by a clinical interview carried out by sleep physicians during an initial consultation at our sleep and vigilance center at the Hôtel-Dieu hospital (Paris, France). The center is open to the public and is part of the French health service (Assistance Publique Hôpitaux de Paris). It brings together sleep physicians, psychologists, and psychiatrists who specialize in cognitive-based therapy and/or behavioral sleep medicine, and

sleep technicians who specialize in the recording of sleep disorders and associated symptoms.

Protocol and variables

Participation was proposed to patients by the sleep physician in charge of insomnia during the study period. For some, this occurred either following their initial consultation at the center or following several consultations if symptoms were still present despite treatment. In most cases, patients had been treated by other specialized sleep services but were still complaining of chronic insomnia. After being informed of the purpose of the study—to understand the relationship between trauma and insomnia—volunteer patients gave written informed consent. The Ethical Committee of Paris IDF 2 gave ethical approval.

Patients completed the following self-assessment questionnaires that took 20–30 min to fill in:

- **The Insomnia Severity Index (ISI).** A seven-item self-report questionnaire that assesses the nature, severity, and impact of insomnia during the preceding month (Morin, 1993; Bastien et al., 2001). An ISI score ≥ 15 indicates clinically significant insomnia. Internal consistency was acceptable (Cronbach's alpha: 0.73).
- **The Trauma History Questionnaire (THQ).** A 24-item self-report measure that examines the individual's experience of potentially traumatic events, such as crime, disaster, and sexual and physical assault, using a yes/no format (Jehel and Ménager, 2000; Hooper et al., 2011). In some cases, traumatic experiences before and after the age of 18 overlap with ACEs. For each reported event, respondents were asked to record its frequency, and their age at the time it happened.
- **The PTSD Check List Scale (PCL-5)** (Blevins et al., 2015; Ashbaugh et al., 2016). The scale assesses the following four symptoms: re-experiencing (cluster B); avoiding situations that recall the event (cluster C); impairment of cognitive and emotional affect (cluster D); and increased arousal and reactivity (cluster E). Internal consistency was good (Cronbach's alpha: 0.91). Two methods were used to classify participants into no PTSD or provisional PTSD groups. First, we adopted the cut-off point proposed by the National Center for PTSD, namely a score ≥ 33 . Second, we adopted the scoring method proposed by the United States Department of Veterans Affairs. The latter considers each item rated as “moderately” or higher, based on the following DSM-5 diagnostic rules for provisional PTSD: at least one item in clusters B and C are scored as “moderately” or higher, and two items in clusters D and E are scored “moderately” or higher (see <https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/documents/using-PCL5.pdf>).

Statistical analysis

Analyses were performed using the Statistica[®] (v7.1) software package. Data are described as mean \pm standard deviation (SD)

or as a percentage. Participants were categorized into two groups according to their PTSD symptoms status: those with a score equal to or above the PCL-5 cut-off of 33 (the provisional PTSD Group); and those with a score under the cut-off (the No-PTSD symptoms Group). Between-group comparisons were performed using Pearson's chi-square test for categorical variables, and Student's *t*-test for quantitative data, after checking that the distribution was normal. Correlations were run using Bravais-Pearson analyses.

The effect of PTSD symptoms status (PTSD symptoms or No-PTSD symptoms), self-reported trauma (yes or no), and sex on the ISI score was investigated using a dedicated Kruskal-Wallis non-parametric analysis if necessary, following the application of the Levene test of the equality of variances.

The relation between age at the first self-reported traumatic experience and the ISI and PCL-5 scores was assessed in the group that reported being exposed to a traumatic event. Between-group comparisons (self-reported trauma up to age 18, compared to after 18 years old) were performed using Pearson's chi-square test for categorical variables (PTSD status) and Student's *t*-test for quantitative data (ISI and PCL-5 scores).

The statistical threshold of significance was set at $p < 0.05$. A trend was considered when $p < 0.10$.

Results

Population

Of the 50 initially selected patients, full data were obtained for 43 participants: 29 women (67.44%) and 14 men (32.56%), with an average age of 50.98 (SD 14.63). Seven patients were excluded due to a secondary diagnosis of another sleep disorder (obstructive sleep apnea or restless leg syndrome, based on polysomnography). Of the final sample, 55.81% lived with a partner, and the remainder lived alone. All had at least a master's degree and 62.71% were working (Table 1).

Insomnia

The mean ISI score was 18.58 (SD 4.51). For 11.6% of patients, their insomnia began in childhood, and for 27.07%, it began in adolescence. For the remainder, the mean onset was 9 years previously (SD 8.23). Regarding their treatment at the sleep and vigilance center, 48.8% were being treated with pharmaceuticals (antidepressants: 9.3%, anxiolytics: 18.6%, melatonin: 9.3%), and 38.23% used phytotherapy.

Prevalence of trauma and PTSD symptoms

Only seven patients (16.3%) did not report any traumatic event, while 36 (83.7%) reported at least one event. Among the group exposed to trauma, 94.44% reported at least two events. Concerning

TABLE 1 Main sample characteristics for the total population ($N = 43$), and for provisional PTSD ($n = 23$) and no-PTSD ($n = 20$) groups.

	Total N (%)	Sub-groups	
		Provisional PTSD n (%)	No-PTSD n (%)
Sex (women/men)	24/19	15/8	12/8
Marital status			
Couple: married, French civil partnership, or other	24 (55.81%)	13 (56.52%)	11 (55%)
Single or divorced	19 (44.19%)	10 (43.47%)	9 (45%)
Professional status			
Working	28 (62.71%)	14 (60.8%)	13 (65%)
Retired or unemployed	15 (37.21)	9 (39.1)	7 (35)
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Age	49.2 (13.8)	48.66 (11.35)	49.73 (16.18)
ISI	15.58 (4.51)	18.21 (5.41)	18.95 (3.61)
PCL-5 total	33.45 (15.6)	48.49 (8.53)	18.42 (8.69)
Re-experiencing	9.17 (5.85)	14.06 (5.92)	4.28 (5.79)
Avoidance	3.21 (2.61)	4.52 (2.79)	1.9 (2.42)
Impairment of cognitive and emotional affect	10.39 (4.12)	16.19 (4.82)	4.59 (3.42)
Increased arousal and reactivity	10.68 (6.37)	13.72 (6.23)	7.64 (6.52)

sex, no difference was found between men and women regarding the presence of self-reported past traumatic events ($X^2 = 0.8$; $p = 0.37$) or their number [$H_{(1, N=43)} = 1.67$; $p = 0.19$]. Among those exposed to self-reported trauma, in 86.11% of cases, the event was related to crime, and in 60% of cases it was related to a general disaster. Eight women (27.6%) and four men (28.6%) reported at least one sexual assault. As for age at first trauma, half (50%) reported that it occurred in childhood or adolescence (up to 18 years of age), and the remainder reported that it occurred when they were older.

The mean PCL-5 score was 33.45 (SD 15.62). Based on a PTSD score threshold of >32 , 53.49% of patients suffered from provisional PTSD. Small differences were observed when using the Department of Veterans Affairs classification. According to the latter classification, 51.2% of patients suffered from provisional PTSD. Two patients with a PCL-5 score > 32 did not meet the Department's criteria, and conversely, one patient with a score < 32 did meet the criteria. Based on a threshold of >32 , no differences were found between men and women with respect to PTSD symptoms status ($\chi^2 = 0.48$; $p = 0.83$) or PCL-5 scores [$H_{(1, N=43)} = 0.002$, $p = 0.97$]. Mean scores on the PTSD subscales were as follows: 9.17 (SD 5.85) for re-experiencing; 3.21 (SD 2.6) for avoiding; 10.39 (SD 6.74) for impairment of cognitive and emotional affect; and 10.68 (SD 6.38) for increased arousal and reactivity (Table 1).

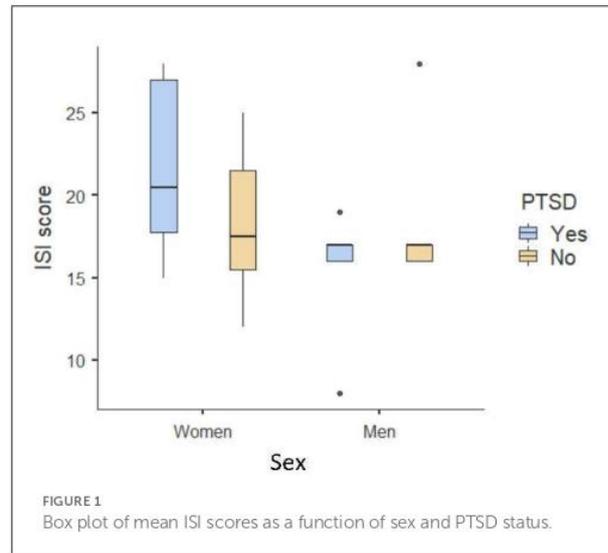


FIGURE 1 Box plot of mean ISI scores as a function of sex and PTSD status.

Associations between sex, trauma, and PCL-5 and ISI scores

Correlation analyses found no statistically significant association between ISI scores, PCL-5 scores, and the number of self-reported traumatic events for men ($-0.41 < r < 0.4$; $0.15 < p < 0.49$). However, a moderate to strong correlation was identified for women ($0.36 < r < 0.58$; $0.001 < p < 0.058$).

Kruskal–Wallis non-parametric analyses showed a significant effect of PTSD status [$H_{(1, N=43)} = 3.87$, $p = 0.05$], a trend regarding past experience of trauma [$H_{(1, N=43)} = 3.32$, $p = 0.07$], and an effect of sex [$H_{(1, N=43)} = 3.88$, $p = 0.048$] on the ISI score. Patients with PTSD symptoms and female patients reported higher ISI scores than those without PTSD symptoms, and patients with experience of trauma tended to report higher ISI scores (Figure 1).

Impact of the age of the first trauma on PTSD symptoms and ISI scores

No difference was found between the group that self-reported trauma up to the age of 18, and the group that reported trauma after the age of 18, with respect to PTSD symptoms status ($\chi^2 = 0.48$; $p = 0.83$). Among those who had experienced trauma, no difference was found with respect to the ISI score [$H_{(1, N=36)} = 1.47$, $p = 0.22$] or the PCL-5 score [$H_{(1, N=36)} = 0.06$, $p = 0.81$].

Discussion

Our main finding is the high prevalence of historical traumatic events in our sample: 83.7% of patients diagnosed with chronic insomnia had experienced traumatic events, and over 50% suffered from provisional PTSD. Although other studies have reported similar results (Ashbaugh et al., 2016; Frewen et al., 2019), worldwide prevalence (24 countries; $n = 68,894$) of traumatic events has been assessed by the World Mental Health Survey

(Kessler et al., 2017) as 70.4% over the course of a lifetime, with an average exposure of 3.2 traumas per inhabitant. Another study in the French population (Koenen et al., 2017), based on data from the World Mental Health Survey (26 surveys; $n = 71,083$), found a 72.2% rate of traumatic events, and a lifetime PTSD prevalence of 3.9%. The latter results are in accordance with the risk of PTSD associated with a history of ACEs (Frewen et al., 2019).

It has been suggested that traumatic insomnia could impede full recovery following exposure to extreme stress, leading to PTSD (Koffel et al., 2016). Furthermore, altered sleep quality pre- and post-trauma seems to be a mediating factor in PTSD (Saguin et al., 2021). In practice, altered sleep is considered not only as a predictive marker for PTSD onset, but also as a clinical marker for maladaptive stress in trauma responses, and even as a modifiable risk factor for PTSD relapse. The data suggest that a significant number of patients who suffer from PTSD, and who have been exposed to traumatic childhood events, initially present with complaints related to sleep disturbances (Koffel et al., 2016), and childhood trauma is considered to affect sleep health in adulthood (Brindle et al., 2018). The latter observation is in line with the growing body of evidence linking childhood trauma to adverse health outcomes later in life.

Among soldiers, both the number of types of traumatic stress and the number of traumatic events have been found to significantly predict the likelihood of developing PTSD (Brownlow et al., 2022). The latter finding highlights the important role of diverse, cumulative stress in the relationship between trauma and sleep disorders. However, to the best of our knowledge, there are no reports of a high rate of PTSD symptoms among patients suffering from chronic insomnia. In fact, the literature indicates that although exposure to trauma is common, only a minority of exposed individuals go on to develop PTSD (Hall Brown et al., 2015). Our results show that although PTSD scores were higher for patients who had been exposed to trauma, age at first trauma was not associated with a higher prevalence of PTSD or more severe symptoms.

Furthermore, it has been established that most patients with PTSD suffer from insomnia. In a recent meta-analysis of the prevalence of insomnia combined with post-traumatic stress symptoms (PTSS) ($n = 573,665$) the authors concluded that the prevalence of insomnia in PTSD/PTSS was 63% (CI: 45–78%), and was moderated by both the cause of the trauma and the score on the PTSD/PTSS scale (Ahmadi et al., 2022). The latter study also highlighted the importance of screening and managing insomnia in PTSD patients. Other authors have explored the physiological link between the severity of insomnia and the severity of PTSD (Saguin et al., 2021). Evidence supporting a reciprocal relationship between insomnia and PTSD highlights that several mechanisms could be involved (Ahmadi et al., 2022). The most relevant are shared genetic factors, maladaptive functioning of the endocrine system, hyperarousal, emotion dysregulation, and aberrant neural circuits, as these mechanisms are found in both PTSD and stress (Ahmadi et al., 2022). However, other authors suggest that the cause of the trauma may interfere with the history of PTSD (Hall Brown et al., 2015).

Whatever the mechanism, or the type and number of traumas, it is obviously desirable to be able to treat sleep disorders

and insomnia in the management of PTSD (Coventry et al., 2020; Saguin et al., 2021; Ahmadi et al., 2022). It should be noted that if the analysis is expanded to life events that do not meet the criteria for traumatic events as described in the DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), the timing of the exposure, specifically whether it occurred during childhood, could be predictive of the risk of PTSD during the person's life (Frewen et al., 2019). These data provide support for the idea that a combination of traumatic and non-traumatic stressors across the lifespan, along with ACEs, have a particular impact on the development of symptoms associated with trauma and stress-related disorders (Frewen et al., 2019).

Our second finding is that none of our insomnia patients had been diagnosed with PTSD, and none were being treated for it. This suggests that it would be beneficial to educate practitioners about trauma during their Behavioral Sleep Medicine training. Furthermore, in the context of clinical care, our study highlights the importance of embedding psychologists and/or psychiatrists in sleep centers. Third, the use of cognitive behavioral therapy for insomnia could be completed by therapeutic approaches that address PTSD. The most scientifically robust treatments for PTSD are trauma-focused psychotherapies, including Prolonged Exposure, Cognitive Processing Therapy, Eye Movement Desensitization and Reprocessing, and antidepressants (NICE, 2018). With appropriate care, the remission rate is ~80% (NICE, 2018). Consequently, qualified sleep physicians could add these treatments to their therapeutic arsenal when treating patients suffering from chronic insomnia associated with PTSD.

Our third finding is that sex could influence the relationship between self-reported experience of trauma, PTSD symptoms, and ISI. Positive correlations between the number of self-reported traumas, PTSD symptoms, and ISI severity were only observed in women. Moreover, sex had an impact on ISI scores, with women reporting a higher subjective level of insomnia. However, the current results should be regarded as exploratory ones and it is important to recognize that the non-significance of correlation coefficients for men might be due to the smaller sample size of men than of women.

This exploratory study has several limits, notably the small sample size. Nevertheless, our results can be considered a proof of concept for further studies. The second limitation concerns the sociodemographic characteristics of the population, as men were under-represented. The latter important point may explain the observed differences in the significance of correlations between sexes. Given known differences with respect to PTSD, there is a need to evaluate in more detail the role of sex in the link between insomnia and PTSD symptoms severity. Third, we evaluated self-reported traumatic events with the THQ, as there is no validated French version of the ACE scale—however, the THQ is inadequate when evaluating the relationship between ACEs, PTSD, insomnia, and sex. There is a clear need to better investigate the role of ACEs in insomnia, as recent research has concluded that childhood adversity does not occur as a single entity but in clusters. Various studies have questioned the interpretation of the results of previous studies that consider a single childhood event as associated with a single mental illness.

Another limitation relates to the absence of comorbidity data, as it has been established that both insomnia and PTSD are frequently associated with comorbidities. Such associations may have had an impact on our results. Further studies need to take into account possible associations between insomnia, PTSD, and trauma history. Furthermore, it is known that poor sleep tends to be associated with certain sociodemographic and socioeconomic factors. Income and employment status are key socioeconomic determinants and are likely to explain the association between a low level of education and poor sleep (Grandner et al., 2010). Our population was highly educated, and hence unlikely to be representative of the population of patients suffering from insomnia. Finally, we used the ISI to evaluate insomnia. It would be interesting to include the duration of insomnia, along with other aspects of the person's sleep disorder, such as Trauma-Related Nightmares (TRNs) in further studies. Indeed, TRNs are the most common symptom of PTSD and are closely associated with its severity, treatment resistance, and chronicity (Nappi et al., 2012; Germain, 2013).

Conclusion

Overall, our results highlight that women appear to be at higher risk of insomnia due to PTSD symptoms. It would be interesting to ask patients about how their insomnia began, whether it became worse at certain times in their life, and how it may be related to traumatic events. Our exploratory study highlights the importance of PTSD symptom screening among patients seeking treatment for insomnia, especially women, and this finding should be brought to the attention of sleep physicians. Even if we cannot yet directly claim that PTSD is the etiology of insomnia, it seems relevant to explore whether treating a patient for PTSD symptoms could help in the treatment of insomnia in cases where PTSD and insomnia are associated, and vice-versa.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

References

- Ahmadi, R., Rahimi-Jafari, S., Olfati, M., Javaheripour, N., Emamian, F., Ghadami, M. R., et al. (2022). Insomnia and post-traumatic stress disorder: a meta-analysis on interrelated association (n = 57,618) and prevalence (n = 573,665). *Neurosci. Biobehav. Rev.* 141, 104850. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104850
- American Academy of Sleep Medicine (2014). *International Classification of Sleep Disorders, 3rd Edn.* Darien, IL.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edn. (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 361–368.
- Ashbaugh, A. R., Houle-Johnson, S., Herbert, C., El-Hage, W., and Brunet, A. (2016). Psychometric validation of the English and French versions of the posttraumatic stress disorder checklist for DSM-5 (PCL-5). *PLoS ONE* 11, e0161645. doi: 10.1371/journal.pone.0161645
- Bastien, C. H., Vallières, A., and Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2, 297–307. doi: 10.1016/S1389-9457(00)00065-4
- Blanken, T. F., Benjamins, J. S., Borsboom, D., Vermunt, J. K., Paquola, C., Ramautar, J., et al. (2019). Insomnia disorder subtypes derived from life history and traits of affect and personality. *Lancet Psychiatry* 6, 151–163. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30464-4
- Blevins, C. A., Weathers, F. W., Davis, M. T., Witte, T. K., and Domino, J. L. (2015). The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): development and initial psychometric evaluation. *J. Trauma. Stress* 28, 489–498. doi: 10.1002/jts.22059
- Brindle, R. C., Cribbet, M. R., Samuelsson, L. B., Gao, C., Frank, E., Krafty, R. T., et al. (2018). The relationship between childhood trauma and poor sleep health in adulthood. *Psychosom. Med.* 80, 200–207. doi: 10.1097/PSY.0000000000000542

Ethics statement

The studies involving humans were approved by Ethical Committee of Paris IDF 2 France. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

DL and MT designed the study. CG managed data quality control. FC, EL, and CR contributed to the data analysis. All authors actively took part in the process, planned and participated in the statistical analysis, and read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

The authors wish to thank the qualified sleep physicians working in the Centre du sommeil et de la Vigilance, Hôtel-Dieu Hospital, Paris. We thank Dr. M. Elbaz and associates for their involvement in all logistical operations.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

- Brownlow, J. A., Klingaman, E. A., Miller, K. E., and Gehrman, P. R. (2022). Trauma type as a risk factor for insomnia in a military population. *J. Affect. Disord.* 308, 65–70. doi: 10.1016/j.jad.2022.04.018
- Coventry, P. A., Meader, N., Melton, H., Temple, M., Dale, H., Wright, K., et al. (2020). Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: systematic review and component network meta-analysis. *PLoS Med.* 17, e1003262. doi: 10.1371/journal.pmed.1003262
- Cox, R. C., Tuck, B. M., and Olatunji, B. O. (2017). Sleep disturbance in posttraumatic stress disorder: epiphenomenon or causal factor? *Curr. Psychiatry Rep.* 19, 22. doi: 10.1007/s11920-017-0773-y
- Dube, S. R., Anda, R. F., Whitfield, C. L., Brown, D. W., Felitti, V. J., Dong, M., et al. (2005). Long-term consequences of childhood sexual abuse by sex of victim. *Am. J. Prev. Med.* 28, 430–438. doi: 10.1016/j.amepre.2005.01.015
- Frewen, P., Zhu, J., and Lanius, R. (2019). Lifetime traumatic stressors and adverse childhood experiences uniquely predict concurrent PTSD, complex PTSD, and dissociative subtype of PTSD symptoms whereas recent adult non-traumatic stressors do not: results from an online survey study. *Eur. J. Psychotraumatol.* 10, 1606625. doi: 10.1080/20008198.2019.1606625
- Germain, A. (2013). Sleep disturbances as the hallmark of PTSD: where are we now? *Am. J. Psychiatry* 170, 372–382. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12040432
- Germain, A., McKeon, A. B., and Campbell, R. L. (2017). Sleep in PTSD: conceptual model and novel directions in brain-based research and interventions. *Curr. Psychiatry Rep.* 14, 84–9. doi: 10.1016/j.copsy.2016.12.004
- Grandner, M. A., Patel, N. P., Gehrman, P. R., Xie, D., Sha, D., Weaver, T., et al. (2010). Who gets the best sleep? Ethnic and socioeconomic factors related to sleep complaints. *Sleep Med.* 11, 470–478. doi: 10.1016/j.sleep.2009.10.006
- Hall Brown, T. S., Akeeb, A., and Mellman, T. A. (2015). The role of trauma type in the risk for insomnia. *J. Clin. Sleep Med.* 11, 735–739. doi: 10.5664/jcsm.4846
- Hertenstein, E., Feige, B., Gmeiner, T., Kienzler, C., Spiegelhalter, K., Johann, A., et al. (2019). Insomnia as a predictor of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 43, 96–105. doi: 10.1016/j.smrv.2018.10.006
- Hooper, L., Stockton, P., Krupnick, J., and Green, B. (2011). Development, use, and psychometric properties of the Trauma History Questionnaire. *J. Loss Trauma* 16, 258–283. doi: 10.1080/15325024.2011.572035
- Jehel, L., and Ménager, E. (2000). *Adaptation Française du THQ*. France: Etude EPCT01 CNRS UMR, 75–93/ LI SP-SC.JDG
- Kajeepeta, S., Gelaye, B., Jackson, C., and Williams, M. (2015). Adverse childhood experiences are associated with adult sleep disorders: a systematic review. *Sleep Med.* 16, 320–330. doi: 10.1016/j.sleep.2014.12.013
- Kalmbach, D. A., Anderson, J. R., and Drake, C. L. (2018). The impact of stress on sleep: pathogenic sleep reactivity as a vulnerability to insomnia and circadian disorders. *J. Sleep Res.* 27, e12710. doi: 10.1111/jsr.12710
- Kalmbach, D. A., Pillai, V., Arnedt, J. T., Anderson, J. R., and Drake, C. L. (2016). Sleep system sensitization: evidence for changing roles of etiological factors in insomnia. *Sleep Med.* 21, 63–69. doi: 10.1016/j.sleep.2016.02.005
- Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Benjet, C., Bromet, E. J., Cardoso, G., et al. (2017). Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *Eur. J. Psychotraumatol.* 8, 1353383. doi: 10.1080/20008198.2017.1353383
- Kessler, R. C., McLaughlin, K. A., Green, J. G., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., et al. (2010). Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br. J. Psychiatry* 197, 378–385. doi: 10.1192/bjp.bp.110.080499
- Kessler, R. C., and Üstun, T. B. (2008). *The WHO World Mental Health Surveys: Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders*. New York, NY: Cambridge University Press.
- Koenen, K. C., Ratanatharathorn, A., Ng, L., McLaughlin, K. A., Bromet, E. J., Stein, D. J., et al. (2017). Posttraumatic stress disorder in the world mental health surveys. *Psychol. Med.* 47, 2260–2274. doi: 10.1017/S0033291717000708
- Koffel, E., Khawaja, I. S., and Germain, A. (2016). Sleep disturbances in posttraumatic stress disorder: updated review and implications for treatment. *Psychiatry Ann.* 46, 173–176. doi: 10.3928/00485713-20160125-01
- Léger, D., and Bayon, V. (2010). Societal costs of insomnia. *Sleep Med. Rev.* 14, 379–389. doi: 10.1016/j.smrv.2010.01.003
- Levin, M., Lopachin, J., Delorme, J., Opendak, M., Sullivan, R. M., and Wilson, D. A. (2019). Early life trauma has lifelong consequences for sleep and behavior. *Sci. Rep.* 9, 16701. doi: 10.1038/s41598-019-53241-y
- Morin, C. M. (1993). *Insomnia: Psychological Assessment and Management*. New York, NY: Guilford Press.
- Nappi, C. M., Drummond, S. P., and Hall, J. M. (2012). Treating nightmares and insomnia in posttraumatic stress disorder: a review of current evidence. *Neuropharmacology* 62, 576–585. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.02.029
- NICE (2018). *NICE Guidelines*. Available online at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng116> (accessed August 05, 2022).
- Nusslock, R., and Miller, G. E. (2016). Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: a neuroimmune network hypothesis. *Biol. Psychiatry* 80, 23–32. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.05.017
- Rosenman, S., and Rodgers, B. (2004). Childhood adversity in an Australian population. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 39, 695–702. doi: 10.1007/s00127-004-0802-0
- Sacks, V., and Murphey, D. (2018). *The Prevalence of Adverse Childhood Experiences, Nationally, by State, and by Race/ Ethnicity*. Available online at: https://www.childtrends.org/wpcontent/uploads/2018/02/ACESBriefUpdatedFinal_ChildTrends_February2018.pdf (accessed August 05, 2022).
- Saguin, E., Gomez-Merino, D., Sauvet, F., Leger, D., and Chennaoui, M. (2021). Sleep and PTSD in the military forces: a reciprocal relationship and a psychiatric approach. *Brain Sci.* 11, 1310. doi: 10.3390/brainsci11101310
- Scott, K. M., Smith, D. R., and Ellis, P. M. (2010). Prospectively ascertained child maltreatment and its association with DSM-IV mental disorders in young adults. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 712–719. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.71
- Spielman, A. J. S., Caruso, L., and Glovinsky, P. (1988). A behavioral perspective on insomnia. *Psychiatr. Clin. North Am.* 10, 541–553. doi: 10.1016/S0193-953X(18)30532-X
- Spooemaker, V. I., and Montgomery, P. (2008). Disturbed sleep in post-traumatic stress disorder: secondary symptom or core feature? *Sleep Med. Rev.* 12, 169–184. doi: 10.1016/j.smrv.2007.08.008
- Van Someren, E. J. W. (2021). Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences. *Physiol. Rev.* 101, 995–1046. doi: 10.1152/physrev.00046.2019
- Werner, G. G., Riemann, D., and Ehring, T. (2021). Fear of sleep and trauma-induced insomnia: a review and conceptual model. *Sleep Med. Rev.* 55, 101383. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101383
- Wright, C. D., Tiani, A. G., Billingsley, A. L., Steinman, S. A., Larkin, K. T., and McNeil, D. W. (2019). A framework for understanding the role of psychological processes in disease development, maintenance, and treatment: The 3P-Disease Model. *Front. Psychol.* 10, 2498. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02498
- Yehuda, R., Hoge, C. W., McFarlane, A. C., Vermetten, E., Lanius, R. A., Nievergelt, C. M., et al. (2015). Post-traumatic stress disorder. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 1, 15057. doi: 10.1038/nrdp.2015.57
- Zeng, L.-N., Zong, Q.-Q., Yang, Y., Hang, L., Xiang, Y.-F., Ng, C. H., et al. (2020). Sex difference in the prevalence of insomnia: a meta-analysis of observational studies. *Front. Psychiatry* 11, 577429. doi: 10.3389/fpsyg.2020.577429

III. DISCUSSION

Le but de cet article était de mettre en avant le prise en compte des traumatismes lors du diagnostic des insomnies chroniques chez l'humain. Cette étude exploratoire met en avant le lien complexe des altérations du sommeil, ici les insomnies, avec le développement du TSPT.

Bien que les patients viennent en consultation pour des insomnies chroniques invalidantes, plus de 83% d'entre eux avaient subi au moins un évènement traumatique sans avoir consulté 1 psychiatre. Ceci rejoint les résultats du consortium de l'OMS mettant en avant que 70% de la population générale subi au moins un évènement traumatisant au cours de sa vie. Le chiffre dans notre étude est plus élevé car les deux populations ne sont pas comparables aussi bien sur l'effectif que sur le type. En effet, le consortium est basé sur des enquêtes menés par téléphone auprès de 68 894 participants de 24 pays, tandis que notre étude se base sur 50 patients hospitaliers.

De manière intéressante, le biais d'échantillonnage de notre population permet de mettre en avant le lien complexe entre insomnies chroniques et TSPT. En effet, parmi les patients ayant vécu un traumatisme, 53% dépassaient le seuil pathologique de 33 au questionnaire de PCL5 et pourtant, leur TSPT n'étaient pas déclarés. Les insomnies chroniques non traumatiques et traumatiques étant différentes aussi bien dans leur mise en place que dans la réponse au traitement, ces résultats mettent en avant l'importance pour les praticiens de lors de la prise en charge de patients insomniaques de recueillir non seulement la durée la fréquence des insomnies, mais aussi l'histoire de vie des patients afin de déceler d'éventuel(s) traumatisme(s).

Les différents questionnaires sur les évènements traumatiques soulignent le lien étroit entre les insomnies chroniques et le TSPT. En effet, les scores des ISI des patients avec un TSPT provisoire (non déclaré au moment de l'étude), et particulièrement ceux des femmes, étaient plus élevés que ceux des patients avec un score de PCL-5 inférieur à 33. Il a été montré que la sévérité des symptômes du TSPT étaient fortement corrélé avec la sévérité des insomnies (Saguin et al. 2021). Nos résultats vont dans le sens des données de la littérature et appuient une nouvelle fois sur la relation bidirectionnelle des insomnies et du parcours du TSPT, et la notion de cercle vicieux auto-entretenu par ces deux paramètres pathologiques.

Deuxièmement, il est intéressant de noter que tous les traumatismes reportés dans notre étude étaient accompagnés d'une atteinte physique (agression sexuelle, crime et catastrophe naturelle). Il a été montré que la sévérité de l'atteinte physique, ainsi que la perception de la menace de mort était positivement corrélée au développement d'un TSPT (Holbrook et al. 2001; Kilpatrick et al. 1989). Mais aussi que la sévérité des insomnies était un facteur de risque de développement du TSPT (Kelly et al. 2023). Cependant, la sévérité des symptômes et des peurs nocturnes contribue de manière différentielle dans les relations insomnie-traumatisme. Ceci suggèrerait des circuits sous-jacents multiples (Brown, Akeeb, and Mellman 2015).

La meilleure compréhension des mécanismes neuronaux sous-jacents semble alors primordiale pour une meilleure prise en charge des patients, d'où la nécessité des études précliniques des insomnies chroniques induites par un stress de forte intensité chez l'animal.

L'absence de déclaration de TSTP chez ces patients, malgré des traumatismes sévères, met aussi en évidence l'importance de la demande de consultation du patient, qui repose sur des facteurs culturels et sociaux. Dans cette étude, tous les patients se présentant à l'hôpital ont un niveau d'études élevé (au moins BAC+5 ou équivalents) et plus de 50% d'entre eux avaient un emploi. Bien que le chômage soit principalement corrélé à un risque d'insomnie (Grandner et al. 2010; Patel et al. 2010), la culture professionnelle des sociétés modernes a un fort impact sur la qualité du sommeil et sur la santé. En effet, notre société repose sur une balance fragile entre vie professionnelle et vie sociale. Bien que le sommeil soit considéré comme important pour le bien-être général de l'individu, le temps dédié au sommeil est souvent consciemment réduit au profit du travail ou de la vie sociale. De plus, les problèmes psychiatriques étant stigmatisés, il est considéré que plus de 70% de personnes souffrant de maladie psychiatrique ne consultent pas de personnels médicaux ni n'en parle à leur entourage (C. Henderson, Evans-Lacko, and Thornicroft 2013). L'absence de consultation/verbalisation des patients pour des problèmes psychiatriques et leur ignorance de leur qualité de sommeil pourraient être la cause d'une prise en charge des insomnies chroniques idiopathiques et d'un diagnostic de traumatisme sous-jacents déficients. Ainsi, l'amélioration de la communication entre les personnels médicaux et

les services (notamment centres de sommeil et centre psychiatriques) semble être indispensable.

**PARTIE 2 ~ DES PROFILS
COMPORTEMENTAUX DISTINCTS
CHEZ DES SOURIS EXPOSÉES À UN
STRESS DE FORTE INTENSITÉ
RÉVÈLENT DES ALTÉRATIONS
HYPNIQUES SPÉCIFIQUES**

L PRÉAMBULE

Les altérations du sommeil font partie intégrante de la symptomatologie du trouble de stress post traumatique (TSPT). Les traitements du TSPT sont majoritairement des traitements permettant l'amélioration des symptômes et non les causes à l'origine de la maladie. De plus, aucun traitement des altérations de sommeil prescrit à ce jour n'est efficace sur le long terme. En effet, les symptômes du TSPT sont majoritairement accompagnés d'insomnies résiduelles, fortement corrélés à une rechute qui est accompagnée d'une aggravation des autres symptômes du TSPT, à savoir l'évitement, la reviviscence et les altérations négatives de l'humeur. L'absence de traitement efficace est la conséquence d'un manque de connaissances des circuits neuronaux sous-jacents des insomnies post-traumatiques. Le diagnostic, et donc la prise en charge, tend à se complexifier davantage car de nouveaux sous-types de TSPT ont été mis en évidence (Campbell-Sills et al. 2022; Egerton, Radomski, and Read 2019; Haagen et al. 2018; Jagger-Rickels et al. 2022; Jongedijk et al. 2019). Ces résultats mettent en avant le besoin de raffiner les modèles animaux afin d'approfondir les connaissances sur les circuits neuronaux sous-jacents des altérations de sommeil induites par un stress de forte intensité.

Le but de cette dernière partie de thèse était de mettre en avant les effets sur le long terme de l'exposition aux chocs électriques sur le sommeil dans un modèle murin de trouble de stress post-traumatique. Très peu d'études montrent des différences interindividuelles au sein des animaux stressés. Le raffinement de l'analyse des phénotypes comportementaux des animaux permettrait de déceler des différences interindividuelles plus subtiles de l'architecture du sommeil des animaux ayant reçu des chocs électriques. À plus long terme, ce travail pourrait mettre en évidence de potentiels biomarqueurs de ces altérations du sommeil. *In fine*, cela ouvrirait de nouvelles pistes de recherche sur les altérations de sommeil induites par un stress intense et ainsi rendre le diagnostic et le traitement des patients plus personnalisé. Les travaux du premier chapitre ont mis en évidence trois groupes d'animaux stressés grâce à une analyse fine du phénotype comportemental des animaux : des animaux résilients (FS-Res), des animaux susceptibles présentant majoritairement un comportement de défense passif, l'immobilité (*frozeners*, FS-Frz) et des animaux susceptibles présentant majoritairement un comportement de défense actif, la fuite (*escapers*, FS-Esc).

Nos premières **hypothèses** étaient que les souris susceptibles présenteraient une détérioration de la qualité et/ou de la quantité du sommeil, avec des caractéristiques distinctes entre les deux phénotypes susceptibles. Quant aux animaux résilients, leur sommeil ne devrait pas être impacté par le stress de forte intensité ou bien devrait augmenter de manière quantitative (augmentation du temps de sommeil et principalement du temps de sommeil lent de stade 2 et/ou 3 ; SL 2 et SL 3) et/ou qualitative (augmentation de l'amplitude des oscillations δ en sommeil lent et des oscillations θ en sommeil paradoxal, SP).

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

La procédure expérimentale est représentée dans la **Figure 21**. Les tests comportementaux, incluant la session d'exposition aux chocs électriques et l'analyse des phénotypes comportementaux sont détaillé en Chapitre 2.

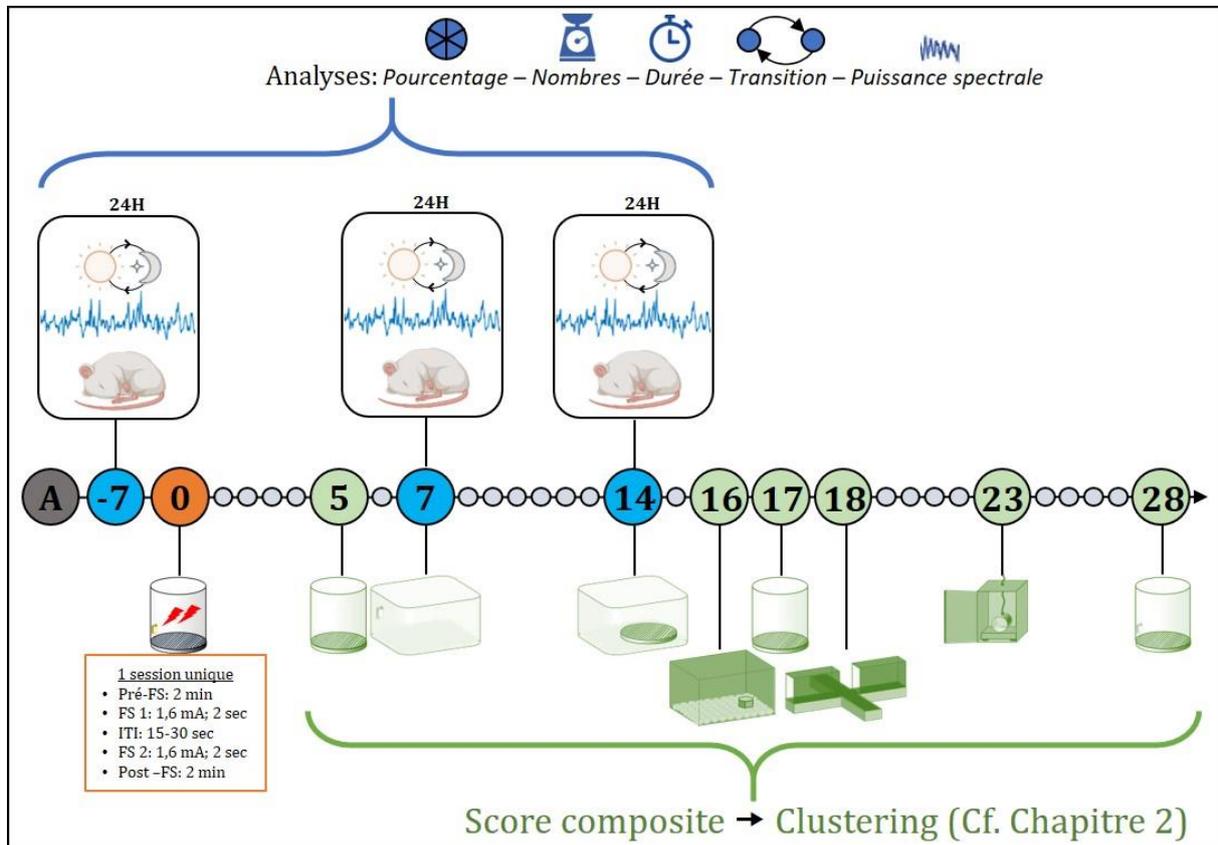


Figure 22: Procédure expérimentale.

Étude comportementale longitudinale jusqu'à 28 jours après l'exposition aux chocs électriques (FS, footshocks) dans un contexte spécifique et unique (éponge, grille, alcool camphré diluée, Jour 0, J0). Chaque cercle représente une journée, les gros cercles représentent une journée avec test comportemental. **Cercle vert** : Tests comportementaux ; J5 et J7 : exposition au contexte partiel de J0 ; J16 : test de néophobie (contexte et objet) ; J18 : labyrinthe en croix surélevé ; J23 : test de réaction au sursaut à un jet d'air et J 28 : réexposition au contexte complet. Ces tests ont permis, grâce à un score composite, l'analyse des profils comportementaux des animaux (cf. Chapitre 1) et donc l'obtention de groupes d'animaux. **Cercle bleu** : Enregistrements des états de vigilances des animaux sur 24 heures, 7 jours avant (J-7), 7 jours après (J7) et 14 jours après (J14). À J7 et J14, l'enregistrement est précédé de l'exposition à un indice de rappel (l'éponge et la grille, nettoyées à l'alcool camphré diluée, respectivement). L'analyse du sommeil se fait par le pourcentage des temps passés (⊗), le nombre (⊖) et le temps moyen (⌚) des épisodes de chaque épisode des états de sommeil ainsi que les transitions (↻) et l'amplitude des oscillations (⚡).

A. Animaux et hébergement

Un total de 47 souris non consanguines mâles SWISS (Janvier Lab, 10-12 semaines en début de protocole expérimental, 30-35 g) ont été utilisées pendant ce protocole. Les souris ont été hébergées en cages collectives de 4 animaux en condition standard (cycle de lumière allumée/éteinte de 12 heures, allumées à 9H00, température de la salle maintenue à 21 +/- 1°C, nourriture et eau *ad libitum*). Plusieurs habituations ont été faites : Après deux semaines d'acclimatation à l'animalerie, les animaux ont été manipulés deux fois par jours pendant cinq minutes sur une semaine : sur les trois premiers jours à la prise en main, puis à une légère contention sur les deux derniers jours afin d'habituer les animaux à être connectés au système d'enregistrement EEG filaire.

B. Chirurgie et implantation des électrodes EEG/EMG

Les animaux ont été anesthésiés par voie gazeuse (Isoflurane, 4% pendant 2 minutes pour l'induction de l'anesthésie, puis 1-2% pour le maintien durant toute la chirurgie), puis les soins préopératoires ont été administrés : injections sous-cutanées d'analgésique (buprénorphine, 0.05 mg/kg, 0.05 ml/10g) et d'anti-inflammatoire (carprofène, 4 mg/kg, 0.05 ml/10g), puis rasage et nettoyage de la zone de chirurgie. Les animaux sont ensuite fixés sur l'appareil stéréotaxique, toujours sous anesthésie gazeuse. Cinq électrodes ont été implantées : trois électrodes électroencéphalographiques (EEG, micro-vis en acier inoxydable, diamètre du pied de vis : 520 µm, aurifié par un fil d'argent) et deux électrodes électromyographiques (EMG, 2 fils d'argent gainé Téflon®, 330 µm de diamètre).

Les électrodes EEG sont vissées sur le crâne de l'animal après une légère trépanation (sans toucher la dure-mère) en suivant les coordonnées stéréotaxiques antéropostérieures (AP) et latérales (LAT) (d'après Franklin et Paxinos (Franklin and Paxinos 2019)) : une électrode frontale (AP : +2 mm ; LAT : +1.5 mm), une électrode pariétale (AP : -2 mm ; LAT : -1.5 mm) et une électrode de référence (AP : - 6mm ; LAT : +2 mm). Du ciment dentaire de type SuperBond® est appliqué sur les têtes de vis afin de solidifier leur fixation. Après désinfection et incisions du muscle du cou, les deux électrodes EMG sont introduites en profondeurs dans le muscle, une de chaque côté de la colonne vertébrale. Les cinq électrodes sont reliées au connecteurs (référence MS363 6-pin ; PlasticOne), le tout maintenu et solidifié sur le crâne par une nouvelle application

de ciment dentaire. Les animaux sont gardés en observation jusqu'à leur réveil (avec tapis chauffant et faible lumière) dans une autre pièce. Les animaux retournent en cage collective immédiatement après leur réveil car nous avons constaté que cela améliorerait la récupération des animaux. Les souris sont surveillées quotidiennement et récupèrent pendant quinze jours, avant le début du protocole expérimental.

C. Enregistrements du sommeil (Baseline, J14)

C.1. **Système d'enregistrement**

Les enregistrements se font dans une salle dédiée et isolée de tout autre test comportemental. Chaque animal est enregistré séparément (physiquement, visuellement et phonétiquement) de ses congénères dans une boîte d'enregistrement qui lui est dédié tout au long de la procédure. Chaque boîte comprend une lumière, une cage de vie (avec croquette et eau *ad libitum* et des enrichissements de milieu) avec un plafond comprenant un connecteur, permettant de connecter les électrodes de l'animal au système d'enregistrement via un câble fin et souple. Les signaux sont amplifiés 1000 fois (amplificateur modèle 3500 ; AM Systems, USA), filtrés (bande passante 0,3-200 Hz), digitalisés, enregistrés avec une fréquence d'échantillonnage de 1024 Hz (Micro 1401 Power3, CED, UK) et visualisés avec l'interface Spike2® (version7 ; CED).

C.2. **Habitude et jour d'enregistrement**

Avant la chirurgie, les animaux sont habitués au transport de la salle d'hébergement vers la salle d'enregistrement. Les animaux sont transportés sur des chariots avec une couverture recouvrant les cages durant le transport. Une fois dans la salle, les animaux y sont laissés pour habitude 30 minutes et dans leur cage de vie posé sur le chariot, avant retour dans la salle d'hébergement. Après la chirurgie et les quinze jours de récupération, les animaux sont de nouveau habitués pendant deux jours au transport et à la salle d'enregistrement (30 minutes). Afin d'éviter la perturbation du sommeil par un agent chimique (Isoflurane), le branchement de l'animal au système d'enregistrement se fait par contention manuelle. Les animaux sont habitués au système d'enregistrement filaire progressivement : elles sont d'abord habituées à une contention suivie de 30 minutes et étant placées dans les boîtes d'enregistrement sans connexion (sans enregistrement) sur 2 jours, puis contention avec connexion et augmentation progressive du temps d'enregistrement (1, 4, 6 puis 12 heures dans la boîte

d'enregistrement. Ces temps d'enregistrement « test » permettent de vérifier la qualité des signaux physiologiques. Afin d'éviter de perturber les animaux le jour de l'enregistrement et d'éviter les effets des manipulations sur la qualité du sommeil, les animaux sont placés dans leur cage d'enregistrement la veille dans l'après-midi. Les états de vigilances des animaux ont été enregistrés deux fois pendant 24 heures : une semaine avant l'exposition aux chocs électriques (Baseline, BSL) et 14 jours après (J14). Le jour de l'enregistrement de sommeil à J14, à l'allumage des lumières (ZT0), la grille, préalablement nettoyée à l'alcool camphré dilué (10%) est présentée à l'animal dans la cage d'enregistrement pendant 5 minutes. Le début de l'enregistrement commence au retrait de la grille et dure au moins 24 heures. (**Figure 22**)

D. Analyses de sommeil

D.1. Analyses polysomnographiques

Les cinq états de vigilance (Éveil ; Sommeil lent stade 1, **SL 1** ; Sommeil lent stade 2, **SL 2** ; Sommeil lent stade 3, **SL 3** et sommeil paradoxal, **SP**) ont été objectivés par l'analyse des enregistrements électroencéphalographiques (EEG) et électromyographiques (EMG) sur des époques de 5 secondes et scorés à l'aide d'un algorithme MATLAB (version r2019 MathWorks®) développé par Damien Claverie de notre unité (Claverie et al. 2023) : les trois principaux états de vigilances (éveil, sommeil lent et sommeil paradoxal) ont été identifiés par une analyse spectrale classique des enregistrements de l'électrode frontale : Éveil (EMG : forte et très fluctuante amplitude ; EEG : faible amplitude avec des fréquences très rapides et des oscillations 4-8 Hz pendant l'exploration) ; sommeil lent (EMG de faible amplitude ; EEG: très forte amplitude avec prédominance d'oscillations lentes à 1-4 Hz et des *spindles* (10-14 Hz)) et sommeil paradoxal (EMG de très faible amplitude ; EEG : de faible amplitude avec une forte prédominance de l'oscillation thêta (5-9 Hz)). Les trois sous-états de sommeil lent ont été obtenus grâce à une répartition gaussienne sur la base des indices de profondeurs du sommeil lent (puissance δ relative, 0.5-4 Hz) et les indices d'activité corticale (dimension fractale). Les animaux dont les signaux PSG étaient de trop mauvaise qualité sur au moins un des deux enregistrements expérimentaux (BSL, J14) ont été retirés de l'analyse. Chaque scorage a subi une vérification en deux étapes. 1) vérification visuelle du scorage des trois principaux états (éveil, sommeil lent et sommeil paradoxal) par un seul et même expérimentateur ignorant le groupe expérimental de

l'animal. 2) vérification du scorage des trois états de sommeil lent par la visualisation du graphique représentant la dimension fractale en fonction de la puissance δ relative de chaque époque scoré SL. Sur 47 animaux, 32 animaux ont été retenus (soit 32 % de pertes) dont 12 animaux contrôles non stressés (No-FS, 37,5%) ; 5 souris résilientes (FS-Res, 15,6%) ; 9 susceptibles immobiles (FS-Frz, 28,1%) et 6 susceptibles fuyantes (FS-Esc, 18,8%). Les états de vigilances sont analysés sur 24 heures par tranche de 6 heures : deux en lumière allumée (*Light ON 1* et *Light ON 2* ; L1 et L2) et deux en lumière éteinte (*Dark 1* et *Dark 2* ; D1 et D2). L'architecture du sommeil a été analysé en calculant le pourcentage de temps passé, le nombre total et la durée moyenne (en minute) des épisodes de chaque état de vigilance ainsi que la latence d'endormissement des animaux. Un épisode est un ensemble de x époques de 5 secondes dans le même stade. Les pourcentages de transition d'un état à un autre ont aussi été calculés.

D.2. Analyses spectrales de l'EEG

De même que l'analyse polysomnographique, l'analyse spectrale a été obtenue automatiquement par l'algorithme par une transformée de Fourier avec une estimation de Welch. Pour chaque animal et chaque état de vigilance, les bandes de fréquences ont été divisées en 8 catégories : delta (δ , 0.5-4 Hz), *low* et *high* theta (θ^{low} , 4-7 Hz and θ^{high} , 7-10 Hz), alpha (α , 10-13 Hz), beta 1 et 2 (β^1 , 13-18 Hz and β^2 , 18-25 Hz). La puissance relative de chaque bande de fréquences citée a été calculée à partir de l'aire sous la courbe du spectre de l'EEG.

E. Analyses statistiques

Dû aux faibles effectifs des animaux résilients et fuyants (5 et 6, respectivement), tous les tests statistiques réalisés sont des tests non paramétriques. Les **comparaisons intergroupes** ont été menées par une analyse de variance de Kruskal-Wallis et test *post hoc* (*, p-value < 0.05 ; **, p-value < 0.01 et t, p-value < 0.07). Les comparaisons **intragroupes (comparaison avant/après stress pour chaque individu)** ont été réalisées en comparant le ratio de la variable à J14 par rapport à la même variable en Baseline avec une valeur théorique de 1 (\$, p-value <w 0.05 ; \$\$, p-value < 0.01 et t, p-value < 0.07).

III. RÉSULTATS

A. Analyses polysomnographiques

A.1. Analyse quantitative du sommeil

Dans un premier temps, nous voulions connaître l'effet à long terme des chocs électriques sur le sommeil des animaux. Nous avons dans un premier temps regardé l'effet global du stress sur le sommeil des souris exposées susceptibles et résilientes (**Figure 23A**). La comparaison intra-groupe montre une diminution significative entre la Baseline et J14 du temps de sommeil global pour les souris susceptibles (FS-Frz : $Z=2.31$, $p\text{-val} = 0.021$ et FS-Esc : $Z=2.20$, $p\text{-val} = 0.028$) et résilientes ($Z=2.03$, $p\text{-val} = 0.043$).

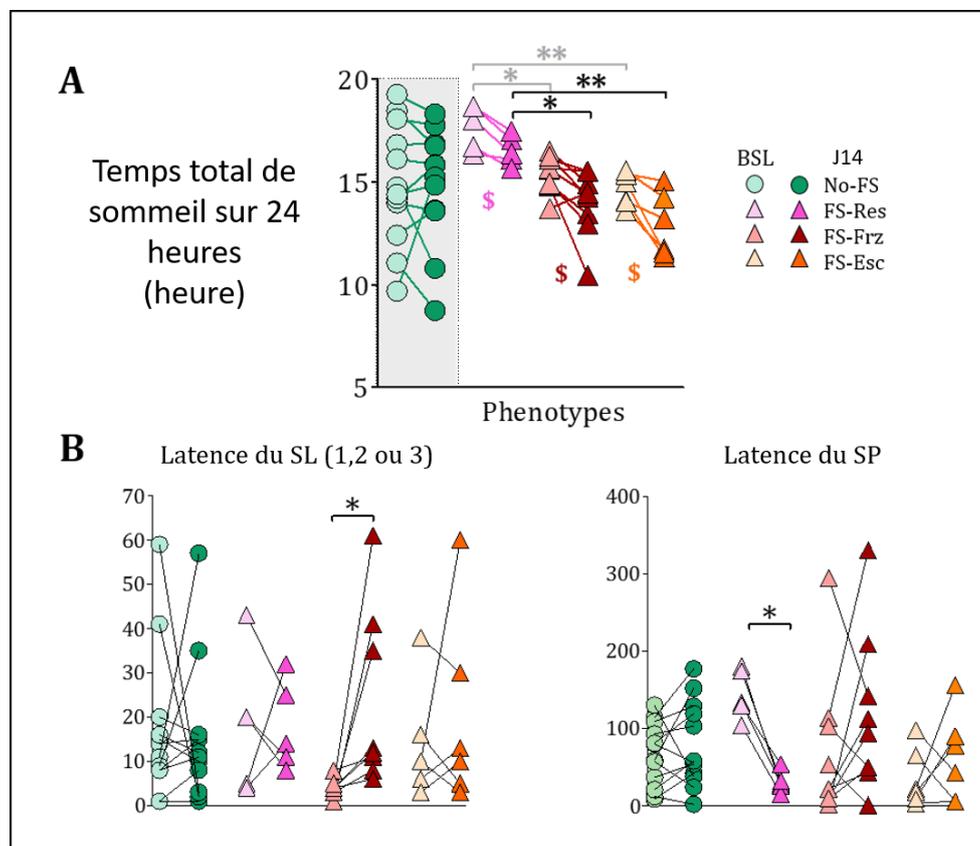


Figure 23: Effet du stress sur le sommeil sur les 24 heures d'enregistrements.

A. Durée totale de sommeil (sommeil lent, SL, + sommeil paradoxal, SP) sur 24 heures avant (baseline, BSL) puis 14 jours (J14) post-stress des trois phénotypes, souris exposées résilientes (**FS-Res**), exposées susceptibles immobiles (**FS-Frz**) et souris exposées susceptibles fuyantes (**FS-Esc**). **B.** Latences d'endormissement de sommeil lent et de sommeil paradoxal, correspondant à l'apparition d'un épisode d'au moins 30 secondes. Analyses : test post-hoc de Kruskal-Wallis intergroupes en BSL (symboles clairs) et à J14 (symboles foncées) des souris exposées : *, $p\text{-val} < 0.05$ et **, $p\text{-val} < 0.01$; test post-hoc de Wilcoxon intragroupes : \$, $p\text{-val} < 0.05$ et t, $p\text{-val} < 0.07$. Les animaux contrôles (**No-FS**) sont présentés à titre indicatif.

De plus, l'analyse intergroupe des souris exposées indique des différences significatives aussi bien avant qu'après l'exposition aux chocs électriques. ($H=11,58$, $p\text{-val} = 0.0031$ et $H= 11,86$, $p\text{-val} = 0.0027$). En effet, les souris résilientes dorment plus longtemps que les souris susceptibles immobiles et fuyantes avant exposition ($p\text{-val} = 0.037$ et $p\text{-val} = 0.003$) et 14 jours après ($p\text{-val} = 0.026$ et $p\text{-val} = 0.0024$, respectivement). Nous avons observé des différences significatives entre les animaux exposés **avant** l'exposition aux chocs électriques : En effet, les souris résilientes présentent un temps de sommeil totale (moyenne : $17,7\pm 0.9$ heures) supérieurs aux souris susceptibles immobiles (moyenne : 15.3 ± 0.5 heures ; $p\text{-val} = 0.048$) et aux souris susceptibles fuyantes (moyenne : 14.6 ± 0.8 heures, $p\text{-val} = 0.03$)

Un autre indicateur d'une altération du sommeil chez l'animal est le décalage de l'heure d'entrée (la latence) en sommeil lent et en sommeil paradoxal (**Figure 23A**). Les souris susceptibles immobiles présentent une augmentation du temps d'entrée en sommeil lent ($T= 0$, $Z=2.52$, $p\text{-val} = 0.012$). Les souris résilientes montrent une diminution significative du temps d'entrées en sommeil paradoxal (**Figure 23B**; $\text{Moy}^{\text{BSL}}=144.2\pm 14$ min ; $\text{Moy}^{\text{J14}}=28.4\pm 8$ min ; $T=0$, $Z= 2.022$, $p\text{-val} = 0.043$).

Nous avons ensuite fait une analyse plus détaillée et nous avons calculé les ratios des temps passés (**Figure 24**), le nombre total d'épisodes (**Figure 25**) et le temps moyen de chaque épisodes (**Figure 26**) des stades de sommeil (sommeil lent de stade 1 à 3 (SL 1, SL 2 et SL 3), de sommeil paradoxal (SP) ainsi que le temps de sommeil total) à quatorze jours après l'exposition aux chocs électriques (J14) sur les mêmes paramètres une semaine avant l'exposition aux chocs électriques (Baseline). Ces ratios représentent les changements de l'architecture du sommeil de J14 après l'exposition aux chocs électriques, chaque animal étant son propre contrôle. Les 24 heures d'enregistrement sont subdivisées en temps d'analyses de 6 heures avec un début d'enregistrement au moment où les lumières s'allument (ZT0) : Light 1 (L1, ZT0-ZT6) et Light 2 (L2, ZT6-ZT12), représentant la période où les animaux dorment le plus ; et Dark 1 (D1, ZT13-ZT18) et Dark 2 (D2, ZT18-ZT24), représentant les 12 heures où les animaux dorment le moins (lumières éteintes).

Pourcentage de temps passé en sommeil (Figure 24)

Sommeil total: le ratio du pourcentage de temps total de sommeil par temps d'analyse de J14 par rapport à la *baseline* ne révèle aucune différence significative intergroupe. Si on analyse les comparaisons intragroupes, le ratio des souris fuyantes (FS-Esc) est significativement supérieur à 1 en L1, donc le pourcentage de temps de sommeil total est supérieur à J14 comparé à la Baseline (Figure 24 ; T= 0, Z= 2.2, p-val = 0.028).

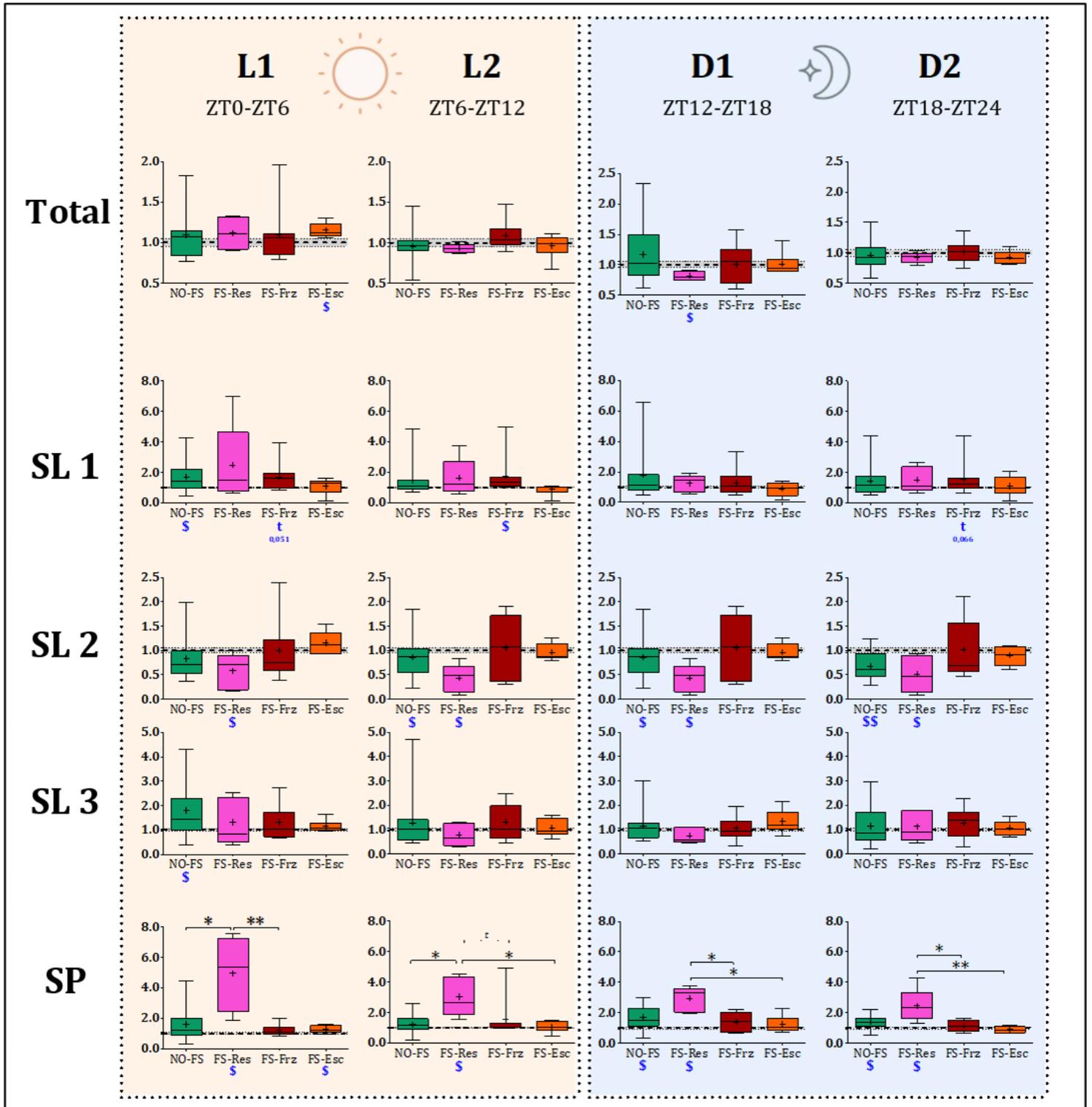


Figure 24: Ratios des pourcentages de temps passé dans chaque stade de sommeil sur 24 heures à J14 comparativement à la Baseline.

Par tranche de 6 heures : L1 (ZT0-ZT6), L2 (ZT6-ZT12), D1 (ZT12-ZT18) et D2 (ZT18-ZT24). Analyses : comparaison intergroupe (test post-hoc de Kruskal-Wallis) : *, p-value < 0,05 ; **, p-value < 0,01 et t, p-value < 0,07. Comparaison intra-groupe (effet des chocs électriques), test non-paramétrique à une valeur théorique de 1 (symboles bleus) : \$, p-value < 0,05 ; \$\$, p-value < 0,01 ; \$\$\$, p-value < 0,001 et t, p-value < 0,07. Représentation en boîte à moustaches avec percentile 5% (bas) et 95% (haut), la barre représente la médiane et le + la moyenne. Total, temps de sommeil total ; SL 1/2/3, sommeil lent de stade 1/2/3, SP, sommeil paradoxal ; ■ No-FS, souris non exposées (contrôles), ■ FS-Res, souris exposées résilientes ■ FS-Frz, souris exposées susceptibles immobiles ■ FS-Esc, souris exposées susceptibles fuyantes. Les effectifs sont les suivants : $n^{\text{No-FS}}=12$, $n^{\text{FS-Res}}=5$; $n^{\text{FS-Frz}}=9$ et $N^{\text{FS-Esc}}=6$.

Le pourcentage de temps de sommeil total des souris résilientes tend à être inférieur à J14, durant la première partie de période d'inactivité (**Figure 24** ; D1, T= 0, Z=2.02, p-val = 0.043).

Sommeil lent de stade 1 : Il n'y a pas de différence significative intergroupe. Les animaux susceptibles immobiles présentent des changements de pourcentages de SL 1 entre J14 et Baseline, avec un ratio significativement supérieur à 1 durant les 12 heures de lumière (**Figure 23** ; L1 : T=6, Z=1,95, p-val = 0.051 ; L2 : T=1, Z=2.55, p-val = 0.011) et tend vers ce résultat durant la deuxième partie d'obscurité (**Figure 24** ; D2 : T=7, Z=1.84, p-val = 0.066).

Sommeil lent de stade 2 : Il n'y a pas de différence significative intergroupe. Les souris contrôles présentent un ratio supérieur à 1 en seconde partie de lumière (**Figure 24** ; L2 : T= 8, Z= 2.43, p-val = 0.015) et seconde partie d'obscurité (**Figure 24** ; D2 : T= 6, Z= 2.59, p-val = 0.009). Les animaux résilients (FS-Res) présentent significativement un pourcentage de temps passé en SL 2 durant les 24 heures de sommeil inférieur à J14 comparativement à avant l'exposition au choc électrique (**Figure 24** ; L1, L2, D1 et D2 : T=0, Z= 2.23, p-val = 0.043).

Sommeil lent de stade 3 : Très peu de résultats significatifs sur ce stade de sommeil. Seules les souris contrôles (No-FS) présentent un ratio supérieur à 1 en première partie de lumière (**Figure 24** ; L1 : T= 10, Z= 2.27, p-val = 0.023).

Sommeil paradoxal : Les souris résilientes présentent des ratios significativement supérieurs à 1 sur 24 heures (**Figure 24** ; L1, L2, D1 et D2 : T=0, Z=2.23, p-val = 0.043). De plus ; ces ratios sont significativement différents des autres groupes (**Figure 24** ; L1 : H=10.78, p-val = 0.013 ; L2 : H=9.88, p-val = 0.02 ; D1 : H= 10.21, p-val = 0.017 et D2 : H= 13.50, p-val = 0.004). : les ratios des pourcentages de sommeil paradoxal des souris résilientes sont significativement différents de ceux des souris contrôles durant la phase de lumière (**Figure 24** ; L1 : p-val = 0.031 et L2 : p-val = 0.025), supérieurs au ratio des souris immobiles sur les 24 heures (**Figure 24** ; L1 : p-val = 0.009 ; L2 : p-val = 0.069 ; D1 = 0.03 et D2 : p-val = 0.04) et des souris fuyantes sur les 18 dernières heures (**Figure 24** ; L2 : 0.03 ; D1 : 0.025 et D2 : 0.003). Les souris contrôles non stressées présentent des ratios de pourcentage de temps passés en sommeil paradoxal significativement

supérieurs à 1 durant les 2 parties de phase d'obscurité (**Figure 24** ; D1 : T=9, Z= 2.35, p-val = 0.019 ; D2, T= 10, Z= 2.27, p-val = 0.023).

Nombre total d'épisodes de sommeil (Figure 25)

Sommeil total : L'analyse non paramétrique des ratios du nombre d'épisodes total de sommeil sur des fenêtres d'analyses de 6 heures montrent des différences intergroupes sur les 12 heures de lumières (**Figure 25** ; L1 : H=15.16, p-val = 0.002 et L2 : H= 8.29, p-val = 0.04). Les tests *a posteriori* révèlent que ces différences se font entre les souris résilientes (FS-Res), qui présentent un ratio significativement supérieur aux souris susceptibles immobiles et fuyantes (FS-Frz et FS-Esc respectivement) en L1 (**Figure 25** ; FS-Frz, p-val = 0.009 et FS-Esc, p-val = 0.015) et entre les deux sous-groupes de souris susceptibles en L2 (**Figure 25** ; L2 : p-val = 0.049). Les analyses intragroupes montrent que les souris contrôles non stressées présentent un ratio significativement supérieur à 1 durant toute la phase de lumière (**Figure 25** ; L1 et L2 : T=12, Z= 2.12, p-val = 0.034) et seulement en seconde partie pour les souris FS-Frz (**Figure 25** ; L2 : T=0, Z= 2.67, p-val = 0.008). Les souris résilientes, quant à elles, présentent ratio supérieur à 1 sur les 6 premières heures et les 6 dernière heures d'enregistrement (**Figure 25** ; L1 et D2 : T=0, Z= 2.02, p-val = 0.043).

Sommeil lent de stade 1 : Les comparaisons intergroupes de Kruskal-Wallis révèlent des différences significatives sur les 6 premières heures d'enregistrement uniquement (**Figure 25** ; L1 : H=10.66, p-val = 0.014). Les tests *a posteriori* mettent en évidence des tendances entre les souris fuyantes et les souris résilientes et les contrôles non stressées (**Figure 25** ; L1 : p-val = 0.057 et p-val = 0.069, respectivement). Les analyses intragroupes de Wilcoxon révèlent des ratios significativement supérieurs chez les souris contrôles et les souris résilientes uniquement durant les 6 premières heures de lumières (**Figure 25** ; L1 : T=3, Z= 2.82, p-val = 0.005 et T=0, Z= 2.023, p-val = 0.043, respectivement), et chez les souris susceptibles immobiles uniquement sur les secondes parties de lumières et d'obscurités (**Figure 25** ; L1 : T=0, Z=2.67, p-val = 0.008 et D2 : T= 7, Z= 1.83, p-val = 0.063).

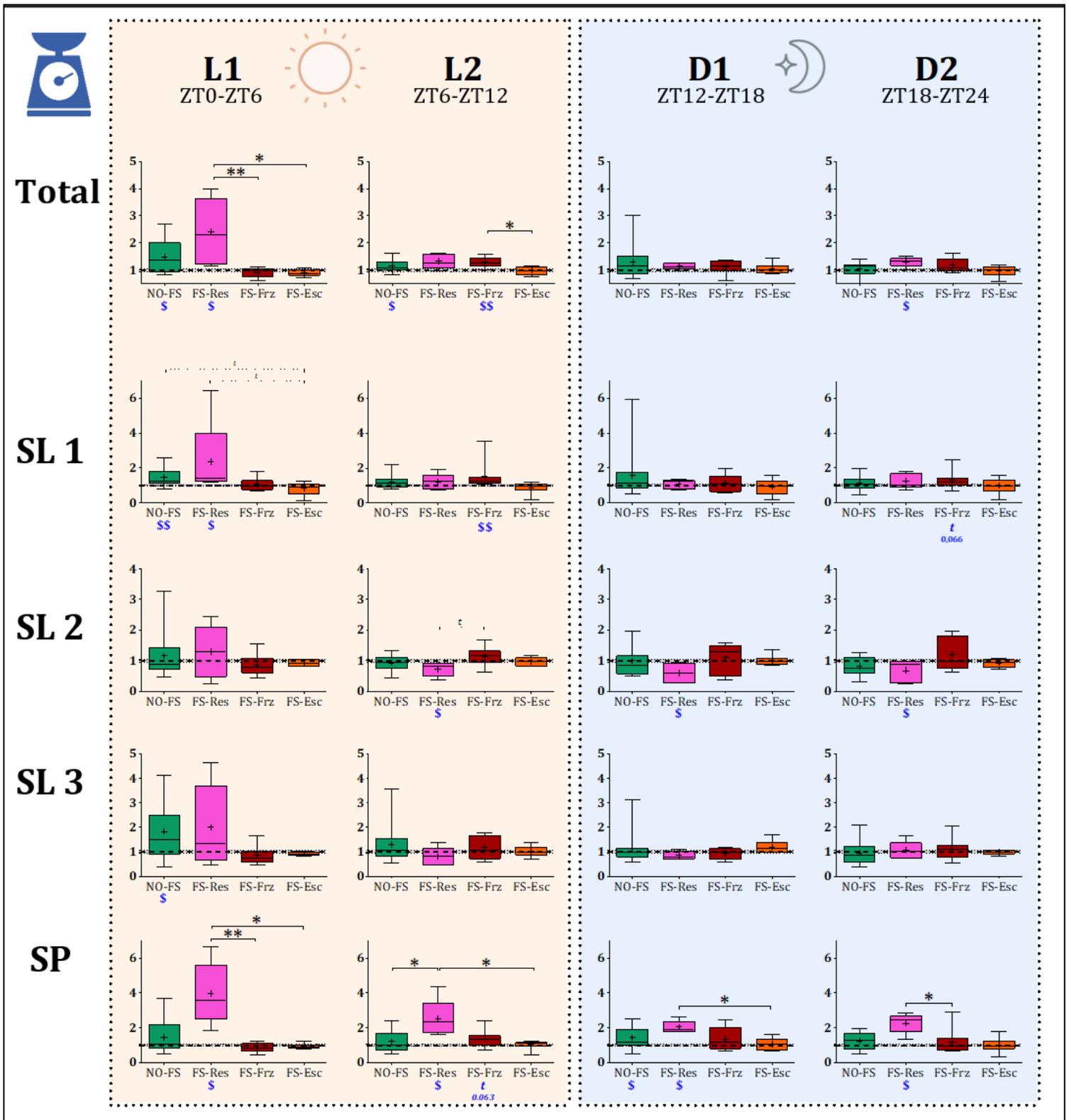


Figure 25: Ratio des nombres totaux des épisodes dans chaque stade de sommeil sur 24 heures J14 sur Baseline.

Par tranche de 6 heures : L1 (ZT0-ZT6), L2 (ZT6-ZT12), D1 (ZT12-ZT18) et D2 (ZT18-ZT24). Analyses : Test post-hoc de Kruskal-Wallis : *, p-value < 0,05 ; **, p-value < 0,01 et t, p-value < 0,07. Test non-paramétrique à une valeur théorique de 1 (symboles bleus) : \$, p-value < 0,05 ; \$\$, p-value < 0,01 et t, p-value < 0,07. Total, temps de sommeil total ; SL 1/2/3, sommeil lent de stade 1/2/3, SP, sommeil paradoxal ; ■ NO-FS, souris non exposées (contrôles) ; ■ NO-FS, souris non exposées (contrôles), ■ FS-Res, souris exposées résilientes ■ FS-Frz, souris exposées susceptibles immobiles ■ FS-Esc, souris exposées susceptibles fuyantes. Les effectifs sont les suivants : n^{NO-FS} = 12, n^{FS-Res} = 5 ; n^{FS-Frz} = 9 et N^{FS-Esc} = 6.

Sommeil lent de stade 2 : Les analyses intergroupes ne révèlent qu'une tendance en L2 (**Figure 25** ; $H= 7.01$, $p\text{-val} = 0.07$), qui montrent une tendance entre le ratio des souris résilientes et le souris immobiles (**Figure 25** ; L2 : $p\text{-val} = 0.063$). Les analyses intragroupes en revanche mettent en évidence des ratios changement du nombre d'épisodes en SL 2 entre J14 et BSL : exclusivement une diminution en J14 sur les 18 dernières heures d'enregistrement pour les souris résilientes (**Figure 25** ; L2, D1 et D2 : $T=0$, $Z= 2.023$ et $p\text{-val} = 0.043$).

Sommeil lent de stade 3 : Les analyses intergroupes ne montrent aucune différence significative. Les analyses intra-groupes ne montrent qu'un changement significatif du nombre d'épisodes en sommeil lent 3 pour les souris contrôles non stressées (No-FS) sur les 6 premières heures de lumières (**Figure 25** ; L1 : $T= 13$, $Z= 2.04$, $p\text{-val} = 0.041$).

Sommeil paradoxal : Les analyses non paramétriques de Wilcoxon montrent des différences significatives intergroupes pour chaque fenêtre d'analyses de 6 heures (**Figure 25** ; L1 : $H=13.68$, $p\text{-val} = 0.003$; L2 : $H= 10.01$, $p\text{-val} = 0.019$; D1, $H= 7.60$, $p\text{-val} = 0.050$ et D2 : $H= 8.99$, $p\text{-val} = 0.03$). Les tests à posteriori révèlent que ces différences de ratios sont entre les souris résilientes et les souris susceptibles immobiles sur les 6 premières et dernières heures d'enregistrement (**Figure 25** ; L1 : $p\text{-val} = 0.003$ et D2 : $p\text{-val} = 0.03$) et sur les 18 premières heures entre les souris résilientes et les souris susceptibles fuyantes (**Figure 25** ; L1 : $p\text{-val} = 0.02$; L2 : $p\text{-val} = 0.03$ et D1 : $p\text{-val} = 0.046$). Les analyses intragroupes mettent exclusivement en évidences des ratios significativement supérieurs à 1 pour les souris résilientes et ce sur les 24 heures (**Figure 25** ; L1, L2, D1 et D2 : $T= 0$, $Z= 2.023$, $p\text{-val} = 0.043$).

Temps moyens des épisodes de stade de sommeil (Figure 26)

Pour ce paramètre, très peu de résultats significatifs sont révélés, si ce n'est les analyses intragroupes en sommeil lent de stade 2 : les souris contrôles et les souris résilientes (FS-Res) présentent des ratios significativement inférieurs à 1 sur les 24 heures d'enregistrements (**Figure 26** ; FS-Res ; L1, D1 et D2 : $T=0$, $H= 2.023$, $p\text{-val} = 0.043$ et No-FS ; L1 : $T=13$, $Z= 2.04$, $p\text{-val} = 0.041$; L2 : $T=5$, $Z= 2.68$, $p\text{-val} = 0.008$; D1 : $T= 15$, $Z= 1.88$; $p\text{-val} = 0.050$ et D2 : $T= 11$, $Z= 2.20$, $p\text{-val} = 0.03$).

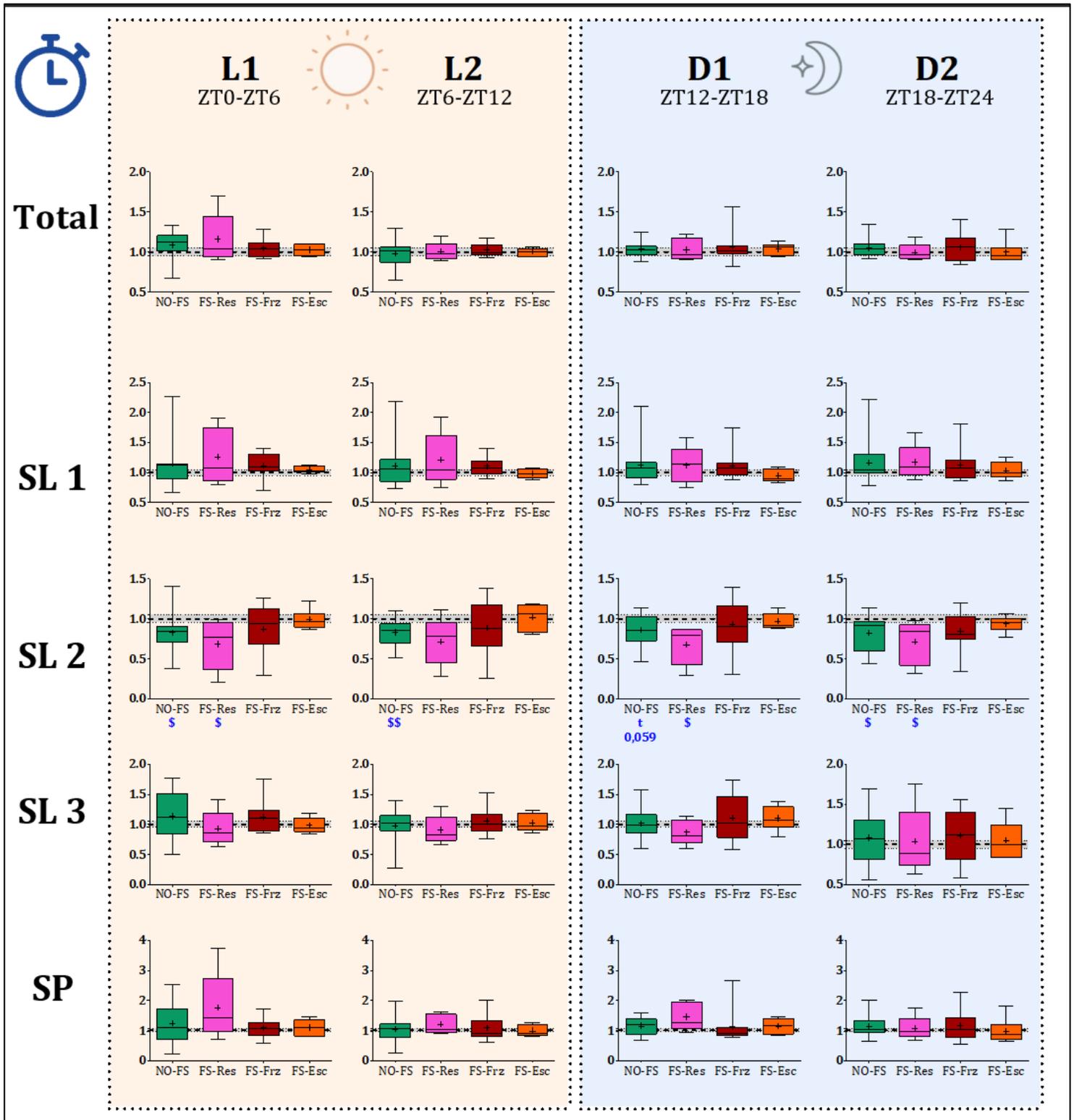


Figure 26: Ratio des temps moyens des épisodes dans chaque stade de sommeil sur 24 heures J14 sur Baseline.

Par tranche de 6 heures : L1 (ZT0-ZT6), L2 (ZT6-ZT12), D1 (ZT12-ZT18) et D2 (ZT18-ZT24). Analyses : Test post-hoc de Kruskal-Wallis : *, p-value < 0,05 ; **, p-value < 0,01 et t, p-value < 0,07. Test non-paramétrique à une valeur théorique de 1 (symboles bleus) : \$, p-value < 0,05 ; \$\$, p-value < 0,01; \$\$\$, p-value < 0,001 et t, p-value < 0,07. Total, temps de sommeil total ; SL 1/2/3, sommeil lent de stade 1/2/3, SP, sommeil paradoxal ; ■ NO-FS, souris non exposées (contrôles), ■ FS-Res, souris exposées résilientes ■ FS-Frz, souris exposées susceptibles immobiles ■ FS-Esc, souris exposées susceptibles fuyantes. Les effectifs sont les suivants : $n^{\text{NO-FS}}=12$, $n^{\text{FS-Res}}=5$; $n^{\text{FS-Frz}}=9$ et $n^{\text{FS-Esc}}=6$.

En résumé, les analyses polysomnographiques mettent en évidence des différences significatives entre les groupes, avec des effets différents des chocs électriques sur le pourcentage de temps passés dans chaque stade de sommeil. Les souris contrôles présentent des variations mineures, majoritairement une augmentation du temps de sommeil SL 1 et SL 3 sur les six premières heures de lumière, causée par une augmentation du nombre d'épisodes en SL 1 et SL 3. Les souris résilientes montrent une diminution du temps passé en sommeil lent de stade 2 (due à la fois à une diminution du nombre et du temps moyen d'épisodes) au profit d'une augmentation du sommeil paradoxal (conséquence d'une augmentation du nombre d'épisodes de sommeil paradoxal et d'une latence d'entrée en sommeil paradoxal diminuée à J14). Les souris susceptibles de phénotype comportemental d'immobilité (FS-Frz) ne présentent pas de modifications majeures de l'architecture du sommeil, si ce n'est une augmentation du temps passé en sommeil lent léger (stade 1, marquée par une augmentation du nombre d'épisodes). Les souris susceptibles de phénotype comportemental de fuite (FS-Esc) ne présentent qu'une légère augmentation du temps total de sommeil sur les 6 premières heures de lumière, principalement dû à une légère augmentation du temps de sommeil paradoxal et de SL 2 (tendance).

A.2. Analyse qualitative du sommeil :

A.2.a. Pourcentages de transitions

La première intention était de voir la répartition des états de vigilances sur 24 heures. Pour aller plus loin dans l'analyse de l'architecture du sommeil, les transitions en Baseline et en J14 ont été analysées (**Figure 27**). En effet, les transitions sont de bons indices de stabilité des stades de sommeil. Les analyses ont été faites sur les quatre fenêtres de six heures. Les résultats étant semblables et pour plus de clarté, les résultats des analyses intergroupes et intragroupes sont présentés ici sur une fenêtre d'analyse globale de 24 heures (**Figure 27A**). Les analyses intragroupes de Wilcoxon et les tests post-hoc sont présentés sous formes de tableau croisés (**Figure 27B**).

Pourcentages de transitions depuis un état d'éveil : Aucune différence significative entre les groupes d'animaux ni à J14 ni en Baseline n'a été observé. Cependant, les souris résilientes montrent une augmentation des pourcentages de transitions de l'éveil vers le sommeil paradoxal (**Figure 27** ; $T=0$, $Z= 2.23$, $p\text{-val} = 0.043$).

Pourcentages de transition depuis un état de sommeil lent léger (stade 1) : L'analyse statistique non paramétrique révèle des différences significatives intergroupes entre la transition SL 1 vers le SL 3 en J14 et en BSL (**Figure 27** ; SL 1→SL 3 ; J14, $H= 9.84$, $p\text{-val} = 0.02$ et BSL, $H=7.91$, $p\text{-val} = 0.048$, respectivement). Plus précisément, les souris fuyantes font moins de transitions du SL 1→SP que les souris résilientes, aussi bien en J14 qu'en Baseline (J14- **Figure 27** ; $p\text{-val} = 0.019$ et BSL- **Figure 27** ; $p\text{-val}= 0.035$, respectivement). De plus, l'analyse intragroupe révèlent une augmentation des transitions du SL 1 vers le sommeil paradoxal pour les souris résilientes (**Figure 27** ; $T=0$, $Z= 2.23$, $p\text{-val} = 0.043$) et une diminution de ces transitions pour les souris fuyantes (**Figure 27** ; $T=0$, $Z= 2,20$, $p\text{-val} = 0.028$).

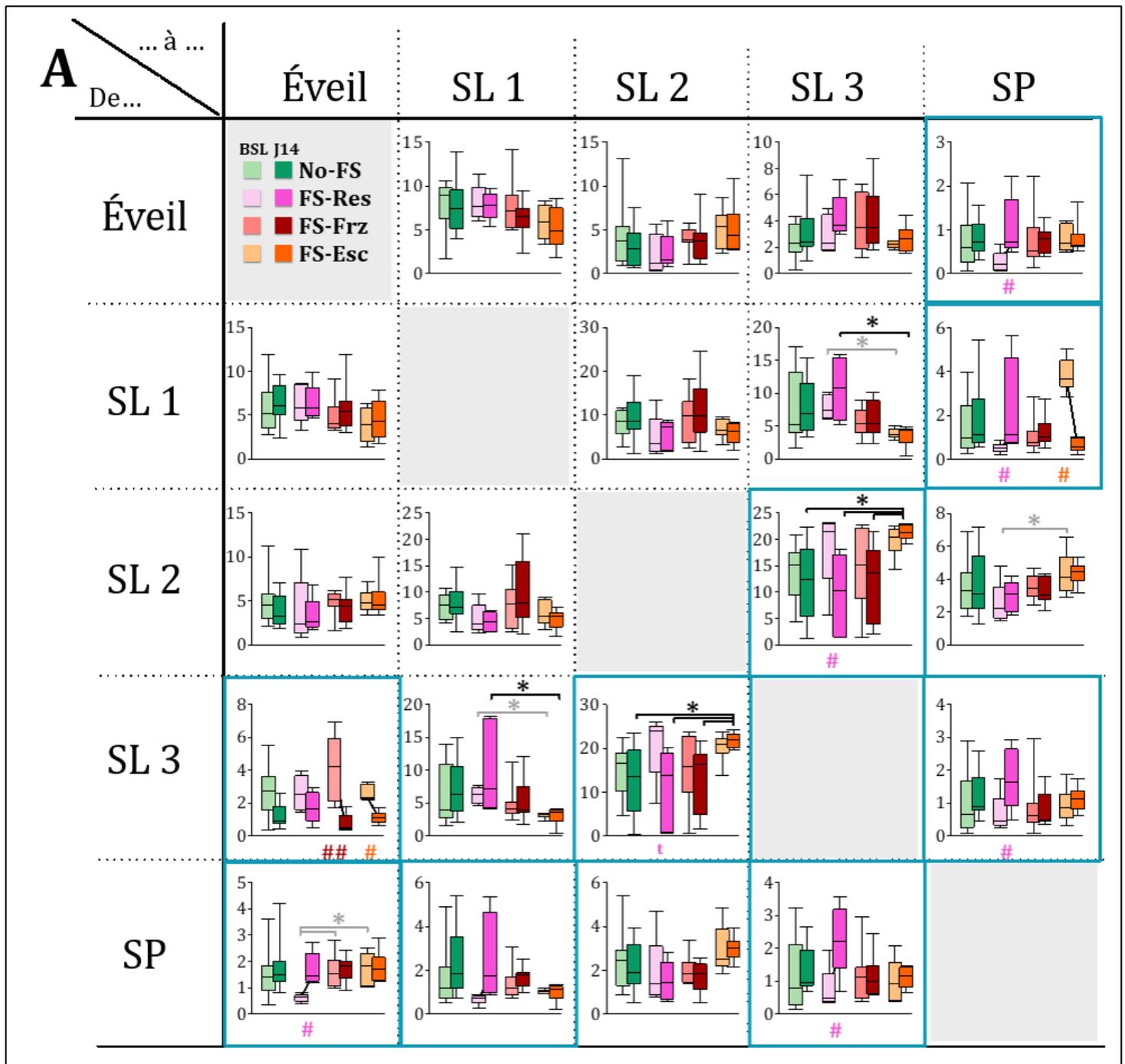


Figure 27: Les pourcentages de transition d'un état de vigilance à l'autre de chaque phénotype avant (baseline, BSL) et 14 jours après les chocs électriques (J14)

chez les animaux contrôles (No-FS) et les animaux qui recevront les chocs électriques, subdivisés en 3 groupes : les résilients (FS-Res) et animaux qui auront un phénotype comportemental de type TSPT avec comportement de défense passif (*freezing*, FS-Frz) et actif (*escaping*, FS-Esc). **A.** Représentation en boîte à moustache. Les encadrés bleus indiquent les analyses intragroupes significatives. Analyses : Intergroupe, post-hoc de Kruskal-Wallis, *, p-val < 0,05 et **, p-val < 0,01 ; Intragroupe, post-hoc de Wilcoxon, #, p-val < 0.05, ##, p-val < 0.01 et t, p-val < 0.07. **B. (page suivante)** Tableaux récapitulatifs des analyses intragroupes par groupe, données exprimées en moyenne \pm SD. Total, temps de sommeil total ; SL 1/2/3, sommeil lent de stade 1/2/3, SP, sommeil paradoxal ; ■ No-FS, souris non exposées (contrôles), ■ FS-Res, souris exposées résilients ■ FS-Frz, souris exposées susceptibles immobiles ■ FS-Esc, souris exposées susceptibles fuyantes. Les effectifs sont les suivants : n^{No-FS} = 12, n^{FS-Res} = 5 ; n^{FS-Frz} = 9 et n^{FS-Esc} = 6.

B

No-FS	à... Eveil			à... SL 1			à... SL 2			à... SL 3			à... SP		
	Baseline	J14	p-value	Baseline	J14	p-value	Baseline	J14	p-value	Baseline	J14	p-value	Baseline	J14	p-value
Eveil à...				8,11 ± 2,59	7,56 ± 2,85	n.s	4,14 ± 3,42	3,01 ± 2,2	n.s	2,46 ± 1,22	3,16 ± 1,97	n.s	0,73 ± 0,57	0,81 ± 0,38	n.s
SL 1 à...	6,25 ± 2,25	5,76 ± 2,62	n.s				7,97 ± 3,04	9,39 ± 5,04	n.s	7,46 ± 5,25	8,1 ± 4,17	n.s	1,69 ± 1,37	2,37 ± 1,43	n.s
SL 2 à...	4,88 ± 2,47	3,83 ± 1,8	n.s	7,39 ± 2,43	7,95 ± 3,79	n.s				13,78 ± 5,06	11,29 ± 7,28	n.s	3,56 ± 1,58	3,62 ± 1,8	n.s
SL 3 à...	2,78 ± 1,47	3,2 ± 1,2	n.s	5,96 ± 4,56	7,21 ± 3,98	n.s	15,12 ± 5,2	12,2 ± 7,76	n.s				1,05 ± 0,98	1,23 ± 0,72	n.s
SP à...	1,51 ± 0,94	1,74 ± 0,86	n.s	1,69 ± 1,37	2,37 ± 1,43	n.s	2,37 ± 1,22	2,1 ± 1,08	n.s	1,22 ± 1,08	1,29 ± 0,66	n.s			
FS-Res	à... Eveil			à... SL 1			à... SL 2			à... SL 3			à... SP		
Eveil à...				8,04 ± 2,01	7,71 ± 1,61	n.s	2,21 ± 2,28	2,43 ± 2,09	n.s	2,96 ± 1,44	4,34 ± 1,65	n.s	0,25 ± 0,24	1,05 ± 0,69	n.s
SL 1 à...	6,4 ± 2,06	6,34 ± 2,24	n.s				4,98 ± 4,82	5,55 ± 3,29	n.s	7,93 ± 1,85	10,67 ± 4,79	n.s	0,49 ± 0,23	2,37 ± 2,18	* 0,0495
SL 2 à...	3,82 ± 4,05	3,3 ± 2,03	n.s	4,88 ± 2,89	4,34 ± 1,91	n.s				18,53 ± 7,32	9,48 ± 7,87	n.s	2,48 ± 1,31	2,94 ± 0,94	n.s
SL 3 à...	2,6 ± 1,06	4,13 ± 0,8	n.s	6,17 ± 1,29	10,26 ± 7	n.s	20,69 ± 7,55	10,62 ± 9,21	n.s				0,67 ± 0,61	1,75 ± 0,93	* 0,0499
SP à...	0,6 ± 0,14	1,71 ± 0,62	* 0,0625	0,66 ± 0,22	2,6 ± 1,96	n.s	1,87 ± 1,6	1,51 ± 0,9	n.s	0,74 ± 0,68	2,27 ± 1,06	* 0,0495			
FS-Frz	à... Eveil			à... SL 1			à... SL 2			à... SL 3			à... SP		
Eveil à...				7,66 ± 2,85	6,26 ± 2,02	n.s	3,99 ± 1,38	3,64 ± 2,43	n.s	3,89 ± 2,18	4,17 ± 2,32	n.s	0,74 ± 0,63	0,75 ± 0,29	n.s
SL 1 à...	5,68 ± 2,66	4,9 ± 1,85	n.s				9,09 ± 5,4	10,98 ± 6,89	n.s	5,59 ± 2,09	6,02 ± 2,74	n.s	1,02 ± 0,75	1,24 ± 0,66	n.s
SL 2 à...	4,85 ± 1,4	4,1 ± 1,79	n.s	7,58 ± 4,5	9,89 ± 6,34	n.s				14,77 ± 7,54	11,79 ± 7,44	n.s	3,51 ± 0,74	3,37 ± 0,81	n.s
SL 3 à...	4,13 ± 1,94	4,03 ± 1,73	** 0,0078	4,76 ± 2,56	5,34 ± 3,14	n.s	15,6 ± 8,07	12,87 ± 7,49	n.s				0,88 ± 0,83	0,82 ± 0,55	n.s
SP à...	1,61 ± 0,6	1,73 ± 0,48	n.s	1,38 ± 0,71	1,63 ± 0,46	n.s	2,03 ± 0,64	1,69 ± 0,68	n.s	1,12 ± 0,8	1,13 ± 0,61	n.s			
FS-Esc	à... Eveil			à... SL 1			à... SL 2			à... SL 3			à... SP		
Eveil à...				5,83 ± 1,99	5,14 ± 2,42	n.s	5,06 ± 2,29	5,07 ± 3	n.s	2,19 ± 0,26	2,65 ± 1,05	n.s	0,79 ± 0,3	0,78 ± 0,41	n.s
SL 1 à...	4,53 ± 2,22	3,89 ± 1,93	n.s				6,84 ± 2,25	5,91 ± 2,43	n.s	3,83 ± 0,76	3,63 ± 1,63	n.s	0,66 ± 0,21	0,62 ± 0,31	* 0,0313
SL 2 à...	5 ± 1,34	5,21 ± 2,35	n.s	5,92 ± 2,37	4,87 ± 1,88	n.s				19,78 ± 2,89	21,34 ± 1,41	n.s	4,34 ± 1,32	4,36 ± 0,71	n.s
SL 3 à...	2,57 ± 0,47	2,75 ± 0,9	* 0,0313	3,07 ± 0,4	3,05 ± 1,33	n.s	20,26 ± 3,32	21,8 ± 1,78	n.s				0,93 ± 0,54	1,13 ± 0,37	n.s
SP à...	1,74 ± 0,62	1,78 ± 0,6	n.s	1,02 ± 0,09	0,99 ± 0,39	n.s	2,92 ± 1,1	3 ± 0,57	n.s	1,02 ± 0,63	1,11 ± 0,32	n.s			

Pourcentages de transition depuis un état de sommeil lent de stade 2 : De la même analyse qu'en stade SL 1, les analyses inter-groupes mettent en évidence des différences significatives pour les transitions SL 2→SL 3 en J14 et les transitions SL 2→SP en BSL (**Figure 27** ; J14 H= 11, p-val = 0.02 et BSL, H=9.79, p-val = 0.015, respectivement). Les tests *a posteriori* révèlent que les souris fuyantes font plus de transitions SL 2→SL 3 que les souris résilientes, immobiles et contrôles à J14 (**Figure 26** ; J14 ; p-val = 0.02, p-val = 0.050 et p-val = 0.03, respectivement) et plus de SL 2→SP que les souris résilientes en BSL (**Figure 27** ; BSL ; p-val = 0.043). De plus, les analyses intergroupes mettent en évidence que les souris résilientes font moins de transition du sommeil de stade 2 vers le sommeil lent de stade 3 après expositions aux chocs électriques (**Figure 27** ; T=0, Z= 0.023, p-val = 0.043).

Pourcentages de transition depuis un état de sommeil lent de stade 3 : Les résultats en Baseline et J14 vont dans le même sens : des différences intergroupes significatives dans les transitions SL 3→SL 2 (**Figure 27** ; J14, H= 9.59, p-val = 0.022) et SL 3→SL 1 (J14, H= 8.88, p-val = 0.031 et BSL, H=8.34, p-val = 0.026 respectivement). Plus précisément, les souris susceptibles fuyantes font moins de transitions SL 3→SL 1 que les souris résilientes à J14 (J14 ; p-val = 0.036) et en BSL (**Figure 27** ; BSL ; p-val = 0.026). Les animaux fuyants font en revanche plus de transition SL 3→SL 2 que les souris résilientes et contrôles à J14 (**Figure 27** ; J14; p-val = 0.049 et p-val = 0.039, respectivement). Les analyses intragroupes révèlent que le sommeil des souris

immobiles est composé de moins de transitions SL 3→Éveil à J14 (**Figure 27** ; T=1, Z= 2.56, p-val = 0.011). Les souris fuyantes font également moins de transitions SL 3→ Éveil à J14 (**Figure 27** ; T=0, Z= 2.20, p-val = .028). Les souris résilientes présentent plus de transitions SL 3→SP à J14 (**Figure 27** ; T=0, Z= 0.023, p-val = 0.043).

Pourcentages de transition depuis un état de sommeil paradoxal : Il n'y a pas de résultat significatif à J14. En revanche, en Baseline, les analyses statistiques révèlent des différences intergroupes pour les transitions depuis le sommeil paradoxal vers l'éveil (BSL- **Figure 27** ; H= 10.15, p-val = 0.07) : Les souris résilientes font moins de transitions SP→Éveil que les souris susceptibles immobiles et fuyantes (BSL- **Figure 27** ; p-val = 0.035 et p-val = 0.022, respectivement). Les analyses intragroupes mettent en lumière une augmentation des transitions du SP→Éveil et du SP→SL 3 entre la baseline et J14 pour les souris résilientes (**Figure 27** ; T=0, Z= 2.023, p-val = 0.043 pour les deux résultats).

Ce qu'il ressort majoritairement de ces analyses sont les différences intergroupes liées aux transitions au sein du sommeil lent et des 3 stades (SL 1, SL 2 et SL 3). À J14, les souris résilientes favorisent l'entretien du sommeil profond et particulièrement avec les passages du sommeil lent de stade 3 vers le sommeil paradoxal, ce qui est cohérent avec une augmentation du nombre d'épisode en SP. Les souris susceptibles fuyantes entretiennent majoritairement les transitions du sommeil lent de stade 2 vers le stade 3.

A.2.b. Analyses spectrales de l'enregistrement électroencéphalographique des animaux : amplitudes des oscillations

En plus de l'analyse polysomnographique, nous avons analysé l'amplitude des oscillations dans chacun des états de vigilances. Tout comme l'analyse polysomnographique quantitative, les données sont présentées sous forme de ratio des amplitudes oscillatoires à J14 normalisées sur les données Baseline, chaque animal étant son propre contrôle (**Figure 28**).

Amplitudes oscillatoires en SL 1 : Les souris contrôles non stressées présentent un ratio de d'amplitude d'oscillations inférieur à 1 (soit une diminution de l'amplitude des oscillations en J14 comparativement à la Baseline) pour les oscillations low θ sur les 12 heures de lumières (**Figure 28** ; L1 et L2 : p-val = 0.008) mais une augmentation des

oscillations β_1 et β_2 sur les 18 dernières heures d'enregistrement (**Figure 28** ; β_1 : L2 : p-val = 0.050, D1 : p-val = 0.015 et D2 : p-val = 0.015 ; β_2 : L2 : p-val = 0.021, D1 : p-val = 0.011 et D2 : p-val = 0.021). Les souris **susceptibles immobiles** ne présentent qu'une légère diminution des oscillations low θ en D1 (p-val = 0.046). Les souris **susceptibles fuyantes** présentent majoritairement des changements sur les 12 heures de lumières, avec une diminution du high θ en L1 (**Figure 27** ; p-val = 0.028), une diminution de α et du β_1 en L2 (**Figure 28** ; p-val = 0.028 tous les deux) et une diminution du β_2 en L1 et L2 (**Figure 28** ; p-val = 0.046 et p-val = 0.028). Les souris **résilientes** présentent le plus de changement ici avec une diminution sur l'ensemble des 24 heures des oscillations low θ (L1, L2, D1 et D2 : p-val = 0.043) et high θ (**Figure 28** ; L1, L2, D1 et D2 : p-val = 0.043), accompagnées d'une augmentation sur 24 heures en J14 des oscillations β_1 (**Figure 27** ; L1, L2, D1 et D2 : p-val = 0.043) et β_2 (**Figure 28** ; L1, L2, D1 et D2 : p-val = 0.043).

Amplitudes oscillatoires en SL 2 : Les souris **immobiles** ne présentent aucun ratio significativement différent de 1, soit aucun changement de l'amplitude d'oscillations de SL 2 sur 24 heures entre J14 et BSL. Les souris **fuyantes** présentent légère augmentation de l'amplitude des oscillations α en L1 (**Figure 28** ; p-val = 0.028), des oscillations β_1 en L2 et D1 (**Figure 28** ; p-val = 0.028) ainsi que des oscillations β_2 sur les 18 premières heures d'enregistrements (**Figure 28** ; L1, L2 et D1 : p-val = 0.028). Les souris **résilientes** présentent une diminution de l'amplitude des oscillations lentes, δ , et low/high θ sur les 18 premières heures (**Figure 28** ; L1, L2 et D1, p-val = 0.043 pour toutes) accompagnée d'une augmentation de l'amplitude des oscillations β_1 et β_2 sur les 24 heures enregistrées en J14 (**Figure 28** ; toujours par rapport à l'amplitude en Baseline ; L1-D2 : p-val = 0.043).

Amplitudes oscillatoires en SL 3 : Les analyses ne révèlent que peu de résultats significatifs entre J14 et BSL dans cet état de sommeil. En effet, les souris **susceptibles fuyantes** ne montrent aucun changement significatif, les souris contrôles non stressées ne montrent qu'une diminution de l'amplitude des oscillations low θ en L1 (**Figure 28** ; p-val = 0.050) et des oscillations δ en D1 (**Figure 28** ; p-val = 0.038), et les souris **immobiles** ne montrent qu'une légère diminution de l'amplitude des oscillations δ en L1 à J14 (**Figure 28** ; p-val = 0.027). Les souris **résilientes**, quant à elles, présentent une augmentation de l'amplitude des oscillations β_2 durant la phase de lumière (**Figure 28** ; L1 et L2 : p-val = 0.043) et les 6 premières heures dans l'obscurité (**Figure 28** ; D1 : p-

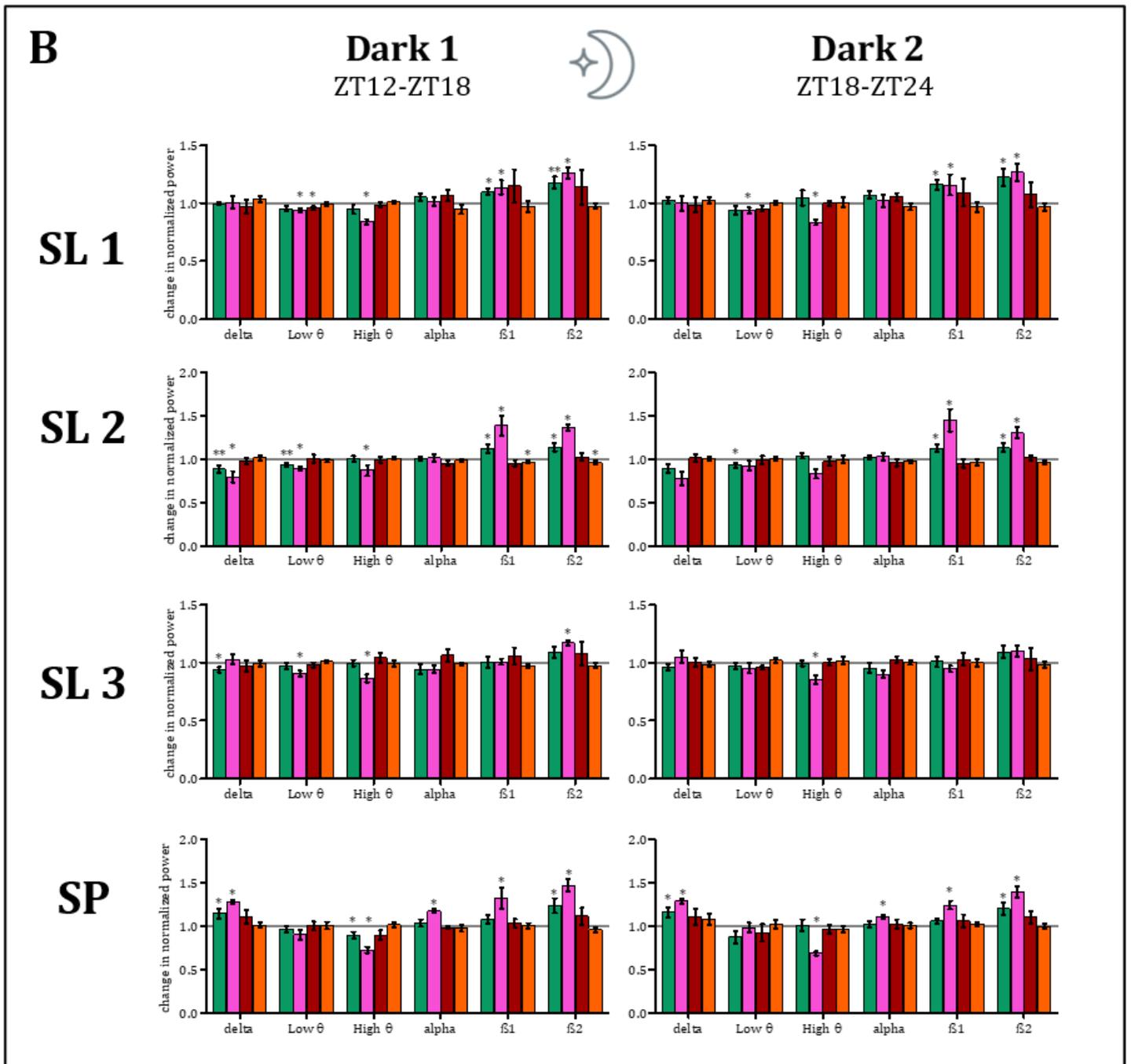


Figure 28: Effets des chocs électriques sur les oscillations de l'enregistrement électro encéphalique chez les animaux résilients et susceptibles, lors de la phase d'inactivité (Light 1 et 2) et d'activité (Dark 1 et 2) de l'animal.

Changements des amplitudes oscillatoires 14 jours après l'exposition aux chocs électriques comparativement à avant l'exposition (BSL) chez les animaux contrôles (**No-FS**), les animaux résilients (**FS-Res**) et les animaux avec un phénotype de type TSPT ayant principalement un comportement de défense passif (immobilité, **FS-Frz**) ou majoritairement actif (fuite, **FS-Esc**). Chaque changement d'amplitude oscillatoire est représenté au sein des quatre états de sommeil : sommeil lent de stade 1 à 3 (SL 1, SL 2 et SL 3) et sommeil paradoxal (SP) pour chaque fenêtre de temps de 6 heures. **A.** Light 1 : ZT0-ZT6 ; Light 2: ZT6-ZT12; **B.** Dark 1: ZT12-ZT18 et Dark 2: ZT18-ZT24. Bandes de fréquence : delta (0.5-4 Hz), low et high thêta (θ low, 4-7 Hz and θ high, 7-10 Hz), alpha (10-13 Hz), beta 1 et 2 (β 1, 13-18 Hz and β 2, 18-25 Hz). Comparaison à une valeur théorique de 1 : #, p-value < 0,05 ; ##, p-value < 0,01 et t, p-value < 0,07. Total, temps de sommeil total ; SL 1/2/3, sommeil lent de stade 1/2/3, SP, sommeil paradoxal. Les effectifs sont les suivants : $n^{\text{No-FS}} = 12$, $n^{\text{FS-Res}} = 5$; $n^{\text{FS-Frz}} = 9$ et $N^{\text{FS-Esc}} = 6$.

Amplitudes oscillatoires en sommeil paradoxal : Encore une fois, les souris **fuyantes** ne présentent aucun changement significatif de l'amplitude des oscillations entre J14 et BSL. **Les animaux immobiles** présentent uniquement une augmentation de l'amplitudes des oscillations δ et une diminution de l'amplitude du high θ en J14 (comparativement à celles de la BSL) en deuxième partie de la période de lumière (**Figure 28** ; L2 : p-val = 0.046 et p-val = 0.028, respectivement). Les souris contrôles présentent principalement une augmentation de l'amplitude des oscillations β_2 sur les 24 heures (**Figure 28** ; L1 : p-val = 0.050, L2 : p-val = 0.038, D1 : p-val = 0.028 et D2 : p-val = 0.028). On peut noter tout de même une augmentation de l'amplitude des oscillations δ (**Figure 28** ; p-val = 0.021) et une diminution de celle des ondes high θ (**Figure 28** ; p-val = 0.038) en première partie d'obscurité (D1). Les souris **résilientes** présentent les plus grands changements d'amplitudes sur 24 heures avec une augmentation de celle des ondes δ , α , β_1 et β_2 (**Figure 28** ; L1, L2 D1 et D2 : p-val = 0.043 pour tous) et une diminution majeure de l'amplitudes des oscillations high θ également sur 24 heures (**Figure 28** ; L1-D2 : p-val = 0.043).

En résumé, tandis que les souris susceptibles immobiles ne présentent que des changements minimes du spectre EEG, les souris susceptibles fuyantes présentent une diminution des amplitudes oscillatoires high θ et β_2 majoritairement sur le sommeil vent de stade 1 durant les 12 heures de lumières, ces changements disparaissent durant la phase d'obscurité. Les souris résilientes sont les souris présentant les plus grands changements, avec une augmentation des amplitudes des oscillations β sur 24 heures et sous tous les états de sommeil. Il est à noter que l'amplitudes des oscillations lentes (δ) est diminuée à J14, comparativement à la baseline durant les états des de sommeil lent profond (SL 2 et SL 3), ainsi qu'une diminution de l'amplitudes des oscillations θ accompagnée d'une augmentation d'amplitudes des ondes δ et α durant le sommeil paradoxal.

B. Corrélations entre l'architecture du sommeil et phénotypes comportementaux

Après avoir trouvé des différences de l'architecture du sommeil à J14 des trois groupes d'animaux ayant reçu des chocs électriques, aussi bien quantitativement que qualitativement, nous avons l'hypothèse que le sommeil pourrait, avant et/ou après l'exposition aux chocs électriques, être un indicateur prédictif des altérations comportementales (environ 10 jours chez le rongeur ; Chauveau et al. 2012; Mitra et al. 2005). Ainsi nous cherchions à déterminer, chez les animaux ayant été exposés aux chocs électriques (J0), le lien entre altérations de sommeil (J14) et les comportements de défense lors de la présentation à un indice de rappel le jour de l'enregistrement de sommeil (**Figure 29**) ainsi qu'avec la sévérité des altérations comportementales des souris exposées (stressées) (**Figure 30**).

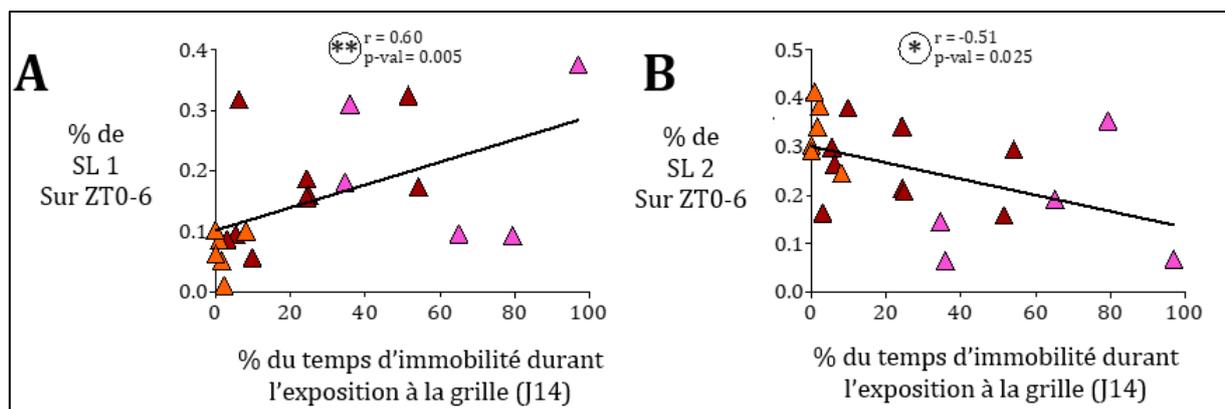


Figure 29: Corrélations en le temps passés en stade de sommeil à J14 et le comportement des animaux exposés.

Corrélations entre le temps passé en sommeil lent de stade 1 (SL 1, **A**) et sommeil lent de stade 2 (SL 2, **B**) les 6 premières heures d'enregistrement (ZT0-6) et le pourcentage de freezing lors de la présentation de la grille associée aux chocs électriques juste avant les enregistrements de sommeil à J14. ▲ FS-Res, souris exposées résilientes ; ▲ FS-Frz, souris exposées susceptibles immobiles ; ▲ FS-Esc, souris exposées susceptibles fuyantes.

Les pourcentages de temps passé en sommeil lent de stade 1 et de stade 2 sont, corrélés positivement (**Figure 29** ; $r = 0.60$, $p\text{-val} = 0.005$) et négativement (**Figure 29** ; $r = -0.51$, $p\text{-val} = 0.025$) au pourcentage du taux d'immobilité (*freezing*) à J14 (l'indice indice de rappel est la grille nettoyée à l'alcool camphré diluée). De plus, nous avons vu que les souris résilientes présentaient une augmentation du taux de sommeil paradoxal post-stress. Nous avons alors regardé s'il y avait une possible corrélation pré/post stress du temps de sommeil paradoxal et du score de sévérité des altérations

comportementales du type anxiété généralisée. En effet, il a été montré chez l'humain, et principalement chez les soldats, qu'une mauvaise qualité du sommeil était un facteur majeur de prédisposition de développement du TSPT (Acheson et al. 2019; H. E. Wang et al. 2019). Nous avons regardé le taux de sommeil paradoxal sur 24 heures avant et après exposition aux chocs électriques et le score composite de chaque animal (**Figure 30**). Il existe des corrélations opposées entre ces deux variables : le temps de sommeil paradoxal pré-stress est positivement corrélée à la future la sévérité des altérations comportementale est positivement corrélée au temps de sommeil paradoxal avant l'exposition au stress intense, mais est négativement corrélée au taux de sommeil paradoxal après exposition (**Figure 30** ; spearman $r = 0.60$, $p\text{-val} = 0.0106$ et spearman $r = -0.60$, $p\text{-val} = 0.0051$).

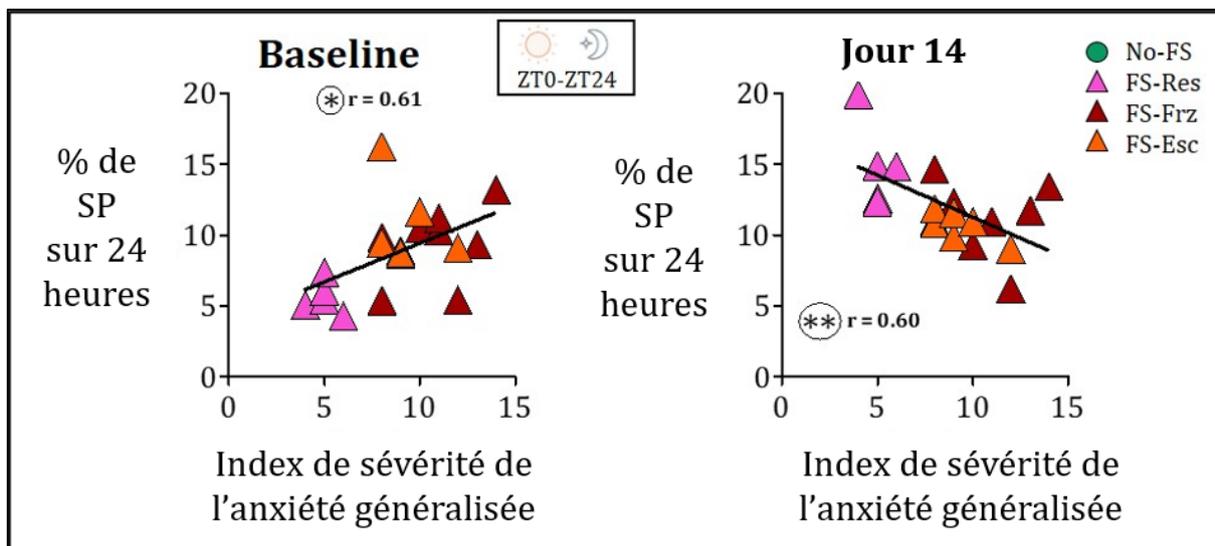


Figure 30: Corrélation entre le temps de sommeil paradoxal sur 24 heures avant et 14 jours après l'exposition aux chocs électriques et la sévérité des altérations comportementales des souris exposées.

Corrélations de Spearman, *, $p\text{-val} < 0.05$ et **, $p\text{-val} < 0.01$. SP, sommeil paradoxal ; ■ FS-Res, souris exposées résilientes ■ FS-Frz, souris exposées susceptibles immobiles ■ FS-Esc, souris exposées susceptibles fuyantes

IV. RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX RÉSULTATS DE SOMMEIL (TABLEAU 2):

L'analyse du temps total de sommeil sur 24 heures montre que l'exposition aux chocs électriques induit une diminution du temps de sommeil chez tous les animaux exposés. Les animaux résilients dorment plus que les animaux susceptibles avant et après exposition. Quand on regarde plus précisément les différents stades de sommeil en fonction des phases circadiennes, les résultats montrent que 1) chez les animaux résilients, l'exposition aux chocs électriques diminue le temps passé en sommeil lent de stade 2 au profit du sommeil paradoxal qui est significativement augmenté après le stress intense. Quant à l'EEG, l'amplitude de l'oscillation β augmente au détriment de l'oscillation θ . 2) Chez les animaux susceptibles avec un comportement de défense passif, l'immobilité, il n'y a pas de grosse modification des stades sommeil, à part une augmentation modérée du temps passé en sommeil lent de stade 1. Et enfin 3) Chez les animaux susceptibles avec un comportement de fuite, il n'y a pas d'impact du stress sur les différents stades de sommeil, mais une diminution des oscillations β est observée.

		Phénotypes	No-FS	Résilientes (FS-Res)	Susceptibles immobiles (FS-Frz)	Susceptibles fuyantes (FS-Esc)
A	Baseline	Temps total de sommeil (24 heures)	grande variance (Max: 20heures; Min: 10h)	Supérieur au FS-Frz et FS-Esc	Inférieur au FS-Res	Inférieur au FS-Res
	J14			Supérieur au FS-Frz et FS-Esc	Inférieur au FS-Res	Inférieur au FS-Res
B	Ratios : données à J14 sur les données en Baseline	Temps de sommeil total (24h)	=	↘	↘	↘
		Latence d'endormissement	=	↘ PS	↗ SL 1/2/3	=
		% SL 1 (Nb Ep/Durée Ep)	↗ (L1) (↗Nb Ep.)	=	↗ (L1, L2) (↗ Nb Ep.)	=
		%SL 2 (Nb Ep/Durée Ep)	↘ (L2, D1, D2) (↘Nb Ep.; ↘Durée Ep.)	↘ (24 heures) (↘Nb Ep.; ↘Durée Ep.)	=	=
		%SL 3 (Nb Ep/Durée Ep)	↗ (L1) (↗Nb Ep.)	=	=	=
		%SP (Nb Ep/Durée Ep)	↗ (D1, D2) (↗Nb Ep.)	↗ (24 heures) (↗Nb Ep.; ~↗ Durée Ep.)	=	=
		Amplitudes oscillatoires	↘ θ -S2;24h ↗ β -sleep;24h	↘ θ (SL 2 ; 24h) ↗ α (SP ; L2,D1,D2) (SL et SP ; 24h)	↗ β	=

Tableau 2: Résumé des résultats de l'analyse du profil de sommeil des trois phénotypes comportementaux. Les souris résilientes (**FS-Res**) et les souris susceptibles avec un comportement de défense de *freezing* (**FS-Frz**) et un comportement de défense de fuite (*escaping*, **FS-Esc**). **A.** Comparaison intragroupes des données de sommeil 14 jours post-stress (J14) avec les données avant le stress (baseline). Les données montrent des augmentations ↗ ou diminutions ↘ significatives en J14 par rapport à la Baseline sur les 24 heures d'enregistrement (24h) ou spécifiquement à certaines phases d'analyses (deux phases d'inactivité -L1 et L2- et les deux phases d'activité - D1 et D2- de l'animal. **B.** Comparaisons intergroupes des souris exposées (stressées) à chaque temps d'enregistrement, avant (baseline) et 14 jour post-stress (J14). SL : sommeil lent et SP, sommeil paradoxal.

V. DISCUSSION

Le but de cette dernière partie de thèse était de mettre en avant les effets sur le long terme de l'exposition aux chocs électriques sur le sommeil dans un modèle murin de trouble de stress post-traumatique grâce à une optimisation du phénotypage comportemental des animaux exposés. Cela a déjà été mis en évidence par plusieurs chercheurs entre animaux contrôle et animaux stressés. Mais très peu d'études mettent en avant des différences interindividuelles au sein des animaux stressés (résilients/susceptibles) sur le long terme. Le second objectif était de valider notre analyse de profil comportemental (Chapitre 1) qui a permis de subdiviser les animaux stressés en trois groupes : des animaux résilients et des animaux susceptibles subdivisé en 2 groupes, suivant leur comportement de défense (actif, fuite ou passif, immobilité). Les principaux résultats de ce chapitre (**Tableau 2**) mettent effectivement en évidence des effets des chocs électriques sur le sommeil qui diffèrent en fonction des trois groupes d'animaux.

A. Le sommeil des souris contrôles (No-FS).

Bien que les souris contrôles non stressées ne reçoivent aucun choc électrique, ces animaux suivent tout de même toute la procédure expérimentale comprenant une chirurgie, un total 10 jours de tests comportementaux et 3 séances d'enregistrement de sommeil de 40 heures (Baseline, J7, J14 ; branchement la veille de l'enregistrement expérimental + 24 heures d'enregistrement), le tout restant en cage individuelle pendant plus de 4 semaines. Ces animaux ne peuvent être considérés comme « non stressées ». Elles permettent de mettre en avant, s'ils existent, les effets spécifiques des chocs électriques sur le sommeil des animaux exposés. De plus, l'analyse par rapport à la *Baseline* permet un contrôle intra individu : chaque animal étant son propre contrôle, nous pouvons suivre l'évolution individuelle du sommeil de chaque animal. L'analyse du sommeil des animaux contrôles reste importante pour contrôler et analyser l'effet cumulatif de l'isolement social et de la procédure expérimentale (répétition des tests comportementaux).

Dans un premier temps, si on observe la durée totale de sommeil des animaux contrôles, que ce soit en Baseline ou à J14, il faut mettre en avant la grande dispersion intragroupe. Tandis que la souris la plus « petite dormeuse » ne dort que 40% sur 24 heures (environ 10 heures), la plus « grande dormeuse » peut dormir jusqu'à 80% de

son temps (20 heures sur 24). Cette grande dispersion peut être due aux effets souche et aux effets de la procédure. Les souris SWISS sont des animaux non consanguins, la variabilité interindividuelle est donc augmentée. L'isolement social peut avoir un double effet : soit cela agit comme un agent stressant pour l'animal, qui dormira moins, soit l'isolement sensoriel (diminution des stimuli externes) des caissons entraînent une augmentation de l'inactivité de l'animal, augmentant la probabilité de dormir.

Malgré cela, Les **souris contrôles** présentent des variations mineures du sommeil entre la Baseline et J14. Bien que le temps consacré à dormir ne varie pas entre BSL et J14, les souris contrôles présentent tout de même une légère augmentation du temps de sommeil sur les 6 premières heures de lumières qui est allouée à une augmentation du nombre d'épisodes en SL 1 et SL 3. Cette augmentation sur les 6 premières heures de sommeil à J14 peut être due au test mené le matin même sur l'animal. Pour rappel, les animaux sont exposés à la grille associée aux chocs électriques. Pour ce groupe d'animaux, le test n'est pas aversif, comme en témoigne l'absence de comportement de défense des animaux lors de la réexposition (cf. chapitre 1, **Figure 12**). Mais l'agitation dans la salle et le réveil de l'animal peuvent être associés à une -très- légère privation de sommeil (la plupart des souris dorment à l'ouverture des caissons). Cette augmentation de sommeil lent peut être le reflet d'un léger rebond de sommeil à la suite de la perturbation du sommeil de l'animal. Une autre hypothèse est que la répétition des tests comportementaux agit comme un agent de stress modéré qui est connu pour provoquer des rebonds de sommeil lent et sommeil paradoxal (Cespuglio et al. 1995).

B. Sommeil des souris résilientes

Le sommeil des souris résilientes est différent de notre hypothèse de départ.

En effet, à J14, les **souris résilientes** montrent une diminution du temps passés en sommeil lent de stade 2 (due à la fois à une diminution du nombre et du temps moyen d'épisodes) au profit d'une augmentation du sommeil paradoxal (par augmentation du nombre d'épisodes de sommeil paradoxal et d'une latence d'entrée en sommeil paradoxal diminuée). L'augmentation du nombre de transitions mutuelles entre le SL 3 et le SP indiquent que les souris résilientes augmentent de manière significative leur temps de sommeil profond.

À ma connaissance, la plupart des données de la littérature ne compare, que les animaux contrôles et les animaux stressés. Cependant, l'augmentation du sommeil paradoxal 14 jours après le trauma est en accordance avec les résultats du modèle murin de défaite sociale de Henderson et collègues (F. Henderson et al. 2017) qui montre une augmentation du sommeil paradoxal chez les souris résilientes la nuit de la dixième session de défaite sociale et après 5 jours de repos post-stress.

De plus, il a été montré que l'augmentation du sommeil paradoxal est principalement observée après l'exposition à des chocs électriques évitables (synonyme de contrôlabilité du stress), tandis qu'une diminution du sommeil paradoxal est associée aux expositions traumatiques sans possibilité de fuite (incontrôlables ; (Sanford et al. 2010). Malgré l'impossibilité d'échapper aux stimuli aversifs dans notre procédure expérimentale à J0, les souris résilientes présentent un taux de sommeil paradoxal augmenté à J14. Ce résultat rappelle l'augmentation du sommeil paradoxal observé après l'exposition à un stress de contention (Marinesco, Bonnet, and Cespuglio 1999). Ce résultat suggère que la situation est jugée contrôlable par la souris résiliente. On peut mettre ces résultats en parallèle de notre procédure à J14. En effet, il est important de rappeler que les enregistrements de sommeil ce jour-ci sont immédiatement précédés de la réexposition des animaux à la grille associée aux chocs électriques pendant 5 minutes. Le haut taux d'immobilité des souris résilientes démontre bien qu'elles ont intégré et associé l'objet aux chocs électriques. Malgré un rappel mnésique de l'objet associé aux chocs électriques, le sommeil des souris résilientes présente une augmentation du temps de sommeil paradoxal. Ce résultat peut être mis en parallèle avec l'augmentation de sommeil paradoxal trouvé chez les souris après l'exposition à un contexte neutre (Pawlyk et al. 2008). **Il est alors possible que l'augmentation du sommeil paradoxal chez les animaux résilients, après réexposition à un indice de rappel dans un environnement neutre reflète un processus d'inhibition du conditionnement aversif original et/ou un processus d'apprentissage de consolidation grille-nouveau contexte sûr.**

Le choix de réexposer les animaux directement en début de la phase de lumière (ZT0), donc début la phase d'inactivité de l'animal, a été choisi pour accentuer les éventuels effets de cette exposition (modélisant les reviviscences, un des symptômes majeurs du TSPT) sur le sommeil. Le sommeil paradoxal est connu pour avoir une fonction de régulation émotionnelle et avoir un rôle important et dans la consolidation

de la mémoire aversive, tandis que le sommeil lent aurait une fonction majeure dans la consolidation de la mémoire contextuelle (M. P. Walker and van der Helm 2009). Les souris résilientes présentent une réorganisation du sommeil après les chocs électriques. Ce résultat rejoint celui de Bush et collègues (Bush et al. 2022) mais est en contradiction avec l'état de sommeil déterminant la résilience. En effet, Bush et ses collègues démontrent une augmentation du sommeil lent 12 jours après une défaite sociale chronique uniquement chez les animaux résilients. Cette différence peut s'expliquer par le choix du modèle. En effet, notre procédure est un stress aigu, tandis que celle de Bush est un modèle de stress chronique. Tout de même, nos résultats suggèrent **un rôle adaptatif de la réorganisation du sommeil des souris résilientes** : l'augmentation du sommeil paradoxal après réexposition à un indice de rappel permettrait à l'animal de diminuer la valence émotionnelle associée à l'indice de rappel (la grille dans notre étude) dans un environnement neutre/sain et sûr et ainsi améliorer la discrimination des stimuli menaçant et neutre. La diminution du SL 2 pourrait entraîner un déficit de consolidation mnésique de l'objet indicé avec le contexte neutre du caisson d'enregistrement et ainsi éviter la généralisation comme observée chez les animaux susceptibles.

De plus, les souris résilientes sont les souris présentant les plus grands changements d'amplitude oscillatoire, avec une augmentation des amplitudes des oscillations β sur 24 heures et durant tous les états de sommeil. En effet, ces résultats sont en adéquation avec le modèle de défaite sociale chez la souris d'Henderson. Cependant, l'augmentation des amplitudes des oscillations β est principalement associée à une dégradation des symptômes TSPT chez les patients et est considéré comme un marqueur d'un hyperéveil cortical et d'un sommeil perturbé. Mais il est à noter que ces résultats, obtenus chez l'humain sont souvent l'analyse de la comparaison de patients TSPT avec des patients sains, et non un suivi de patient. D'autres recherches ont comparé les amplitudes des oscillations β entre patients TSPT et patients traumatisés résilients et n'ont trouvé aucune différence significative entre les deux groupes. Une autre recherche, prenant des échantillons vastes de patients TSPT a trouvé une association positive entre l'amplitude des oscillations β et des symptômes moins sévères, une hyper vigilance subjective et une régulation émotionnelle améliorée. De plus, l'augmentation des oscillations β durant le sommeil lent, corrélée à une réduction des symptômes a été démontré chez des patients insomniaques suivant une thérapie de méditation pleine

conscience. La littérature sur les oscillations β pendant le sommeil est pauvre et semble contradictoire. En revanche, davantage de données sur les oscillations lentes sont disponibles.

L'amplitudes des oscillations lentes (δ) est diminuée à J14, comparativement à la BSL durant les états de sommeil lent profond (SL 2 et SL 3) ainsi qu'une diminution de l'amplitude θ accompagnée d'une augmentation de celles de δ et α durant le sommeil paradoxal. Ces diminutions d'amplitudes des oscillations δ en sommeil lent et des oscillations θ en sommeil paradoxal sont souvent retrouvées chez des patients avec des troubles panics et des patients TSPT. Nos données faites chez l'animal semblent alors incohérentes avec la littérature clinique. Cependant, nos données sont encore une fois en adéquation avec le modèle de défaite social d'Henderson. De ces résultats une hypothèse : l'augmentation des oscillations β est associée à une diminution des oscillations δ en sommeil lent et des oscillations θ en sommeil paradoxal. Cette augmentation n'est retrouvée que chez les animaux résilients. **Cela pourrait refléter l'activation de réseaux neuronaux distinct entre les trois phénotypes FS. L'augmentation de l'amplitude des oscillations β aurait alors un rôle protecteur dans l'émergence des altérations comportementales de type TSTP.**

C. Sommeil des souris susceptibles immobiles et fuyantes

Le sommeil des souris susceptibles immobiles est à l'opposé des résultats attendus. En effet, les souris susceptibles de phénotype comportemental immobile (FS-Frz) ne présentent pas de modifications majeures de l'architecture du sommeil, si ce n'est une augmentation du temps passé en sommeil lent léger (stade 1, marquée par une augmentation du nombre d'épisodes) à J14 et semblent favoriser l'entrée en SL 2, comme le montrent les pourcentages de transitions. Les souris susceptibles de phénotype comportemental de fuite (FS-Esc) ne présentent qu'une légère augmentation du temps total de sommeil sur les 6 premières heures de lumières, comme les souris contrôles No-FS, mais ceci est principalement dû à une augmentation du temps de sommeil paradoxal. Tout comme les souris susceptibles immobiles, les souris susceptibles fuyantes entretiennent majoritairement les transitions SL 2 ↔ SL 3. L'analyse spectrale des souris exposées susceptibles fuyantes révèlent une diminution

des amplitudes oscillatoires high θ et $\beta 2$ majoritairement sur SL 1 durant les 12 heures de lumières, qui disparaissent durant la phase d'obscurité.

Les souris susceptibles semblent privilégier, même faiblement, le sommeil lent au sommeil paradoxal. En effet, il faut ajouter aux résultats des pourcentages de transition, les corrélations positives et négatives entre le pourcentage d'immobilité (*freezing*) pendant l'exposition au chocs électriques et le temps passés en SL 1 et en SL 2 respectivement en L1 : les souris, majoritairement les souris susceptibles immobiles passent plus de temps en SL 1 après la réexposition et mettent plus de temps à s'endormir, signe d'une difficulté d'entrée en sommeil plus profond. Ceci est probablement dû à une forte réactivité émotionnelle face à l'objet associé aux chocs électriques. La diminution du temps passé en sommeil profond les 6 premières heures n'est pas compensée par la suite par un rebond de sommeil. Les enregistrements de sommeil des souris immobiles ne présentent pas de changement d'amplitude oscillatoire à J14. **Le sommeil des animaux susceptibles immobiles semblent rigide, avec une incapacité de réorganisation de son architecture.** Cela pourrait être le signe d'un déficit antérieur aux chocs électriques, latent, « asymptotiques » qui ne se révèle qu'après l'exposition à un stress intense. Ou alors, les animaux ont déjà subi un premier stress qui a fragilisé le système ; les souris vulnérables aux chocs électriques auraient ainsi un sommeil dysfonctionnel n'étant plus capable de jouer son rôle cognitif à savoir consolider l'information que l'indice (grille) dans un contexte sûr ne prédit pas l'occurrence des chocs électriques.

De plus, les souris susceptibles fuyantes se distinguent par une augmentation de temps de sommeil sur les 6 heures suivant l'exposition à la grille, marquée par une augmentation du sommeil paradoxal (et une tendance à l'augmentation du sommeil lent). Les animaux ont fortement réagi à la réexposition. Cette augmentation de sommeil pourrait se traduire par un rebond de sommeil faisant suite au stress engendré par la présentation de l'objet indicé. Mais, on peut remarquer que, bien que ne passant pas toujours la significativité, l'amplitude des oscillations β est majoritairement réduite à J14 durant la période d'inactivité et ceux sur tous les stades de sommeil.

D. Rôle du sommeil dans l'émergence des altérations comportementales après l'exposition à un stress intense

D.1.a. Effet global du stress sur le sommeil

De manière générale, les chocs électriques ont un effet sur le temps de sommeil des animaux exposés. **Le raffinement de l'analyse par profil comportemental des animaux a permis de mettre en avant des modifications de l'architecture du sommeil spécifique de leur phénotype.** De plus, les souris résilientes dorment toujours plus que les souris susceptibles (immobiles et fuyantes), que ce soit avant ou après l'exposition aux chocs électriques. **Nous pouvons en conclure que le sommeil joue en rôle majeur dans l'émergence des altérations comportementales de type TSPT.**

D.1.b. Rôle du sommeil paradoxal dans l'émergence des altérations comportementales du type TSPT

Le sommeil paradoxal semble jouer un rôle primordial dans la résilience aux chocs électriques dans notre étude (Suchecky, Tiba, and Machado 2012). Ceci est mis en avant avec la corrélation positive entre le temps de sommeil paradoxal sur 24 heures en J14 et le score composite d'anxiété généralisée des souris exposées, qui devient négative après l'exposition aux chocs électriques.

Mais si on regarde le sommeil paradoxal en Baseline, on remarque que l'ensemble des souris susceptibles (immobiles et fuyantes) présentent un taux significativement plus haut de sommeil paradoxal que les souris résilientes et ce sur les 24 heures. Deux hypothèses : 1) le haut pourcentage de sommeil paradoxal des souris susceptible et signes d'une précédente fragilisation antérieure du système, à causes d'expériences aversives antérieures aux chocs électriques Ou 2) le faible taux de sommeil paradoxal (ou le haut taux de sommeil lent) des souris résilientes les protège du trauma en permettant un bonne intégration mnésique contextuelle et en évitant une surreprésentation de la mémoire aversive.

Pour résumer, l'analyse du sommeil des animaux selon leur phénotype comportemental suggère que le sommeil paradoxal joue un rôle essentiel dans la réponse à un stress intense. Mais son rôle serait dual, avec un effet néfaste avant le stress intense, il serait dans ce cas un marqueur de vulnérabilité et il aurait un

rôle protecteur après l'exposition aux chocs électriques et il serait alors un marqueur de résilience. Le tegmentum latéro-dorsal et le tegmentum pédonculo-pontin du tronc cérébral sont des structures clés d'induction et de maintien du sommeil paradoxal et partagent des connections, directes ou non, avec des structures clés de la régulation émotionnelle et de la mémoire aversive et des comportements de défense : le locus cœruleus, l'amygdale, la substance grise périaqueducale notamment. La prochaine étape sera donc de corrélérer le sommeil des animaux avec l'activation cellulaire dans ces structures clés.

DISCUSSION
GÉNÉRALE ET
PERSPECTIVES

I. RAPPELS DES PRINCIPAUX RÉSULTATS SOUS FORME GRAPHIQUE

Le trouble de stress post-traumatique est une pathologie dont la mise en place et l'évolution sont complexes. Le nombre important de patients non répondants aux traitements actuels (de 30 à 90% selon les traitements pharmacologiques ou les thérapies comportementales employés) pourrait être causé par l'existence d'au moins trois sous-types de TSPT, révélés grâce à des analyses de profils latents basées sur la sévérité d'expression des symptômes. Afin de rendre les traitements plus personnalisés, la recherche préclinique aide à mieux comprendre les mécanismes neuronaux sous-jacents. A ce jour, très peu de modèles animaux du trouble de stress post-traumatique à mis en évidence l'hétérogénéité des réponses comportementales, cellulaires et hypniques face à un stress de forte intensité.

Le but original de cette thèse était de mettre en évidence l'existence de phénotypes comportementaux distincts chez 47 souris SWISS exposées à un stress de forte intensité. Le phénotypage des animaux stressés en deux étapes a permis de distinguer 3 phénotypes. La première étape était basée sur un score composite de la sévérité de la généralisation des comportements de type-anxiété. Quatre tests comportementaux ont été choisis car ils permettaient l'observation de comportements spontanés et non associés aux chocs électriques. Les deux variables dont la dispersion était la plus importante ont été sélectionnées pour chaque test. Un score de 0 à 3 a été attribué à chaque variable, avec des seuils calculés sur la médiane et les 25%, 75% et 95% percentiles des valeurs des souris contrôles. La somme de ces 8 scores a permis de calculer un score de sévérité pour chaque animal, pouvant aller de 0 à 24. Plus le score est élevé, plus les altérations de comportements sont considérées comme sévères. Cette première étape a permis de distinguer des animaux dont le score composite était supérieur à ceux des animaux contrôles : les animaux susceptibles. Certains animaux avaient des scores composites équivalents à ceux des animaux contrôles : ces animaux ont été qualifiés de résilients. La seconde étape du phénotypage consistait à distinguer des sous-types au sein des animaux susceptibles d'après leurs comportements de défense lors de l'exposition à des indices rappelant les chocs électriques. Deux groupes d'animaux ont été détectés. Des animaux présentaient exclusivement des comportements d'immobilité (*freezing*) et des animaux dont l'immobilité était plus faible et qui présentaient au moins un essai de fuite. Ces animaux ont été nommés respectivement de phénotype immobile et de phénotype fuyant.

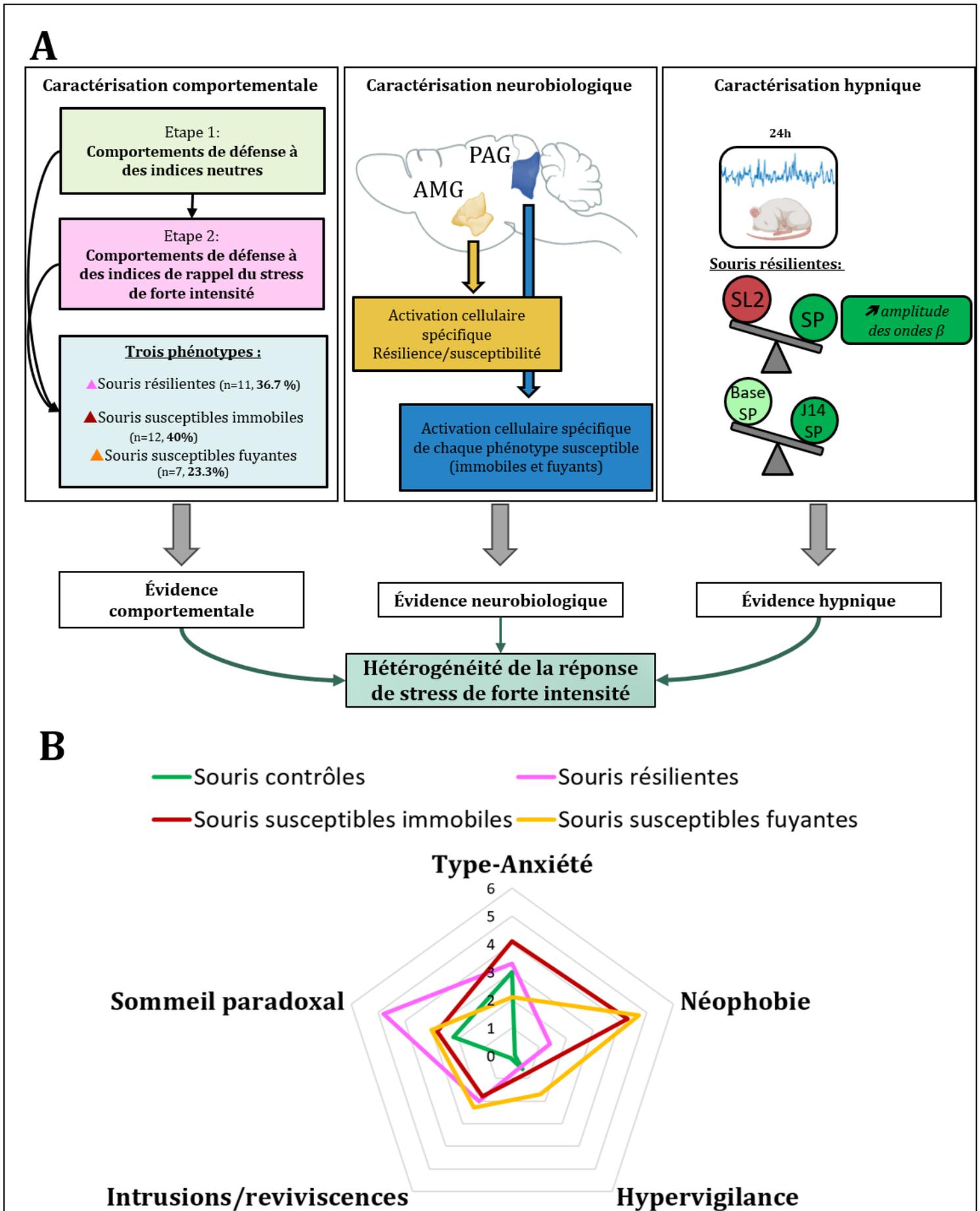


Figure 31: Résumé graphique de la thèse.

A. Synthèse des principaux résultats des travaux de cette thèse. AMG, Amygdale ; PAG, substance grise périaqueducule ; SL 2, sommeil lent de stade 2 ; SP, sommeil paradoxal ; Base, niveau de base, avant le stress ; J14, 14 jours post-stress. **B.** Représentation en étoile des moyennes pour chaque phénotype des scores de sévérité d'altérations comportementales (deux variables par test) et des caractéristiques du sommeil paradoxal : les altérations de type-anxiété (le pourcentage de temps passé et la vitesse moyenne de déplacement dans les bras ouverts), les altérations de type néophobie (généralisation des comportements de défense lors de l'exposition à un contexte ou à un objet nouveaux et neutres), la sévérité de l'hypervigilance (ratio des amplitudes de réponse maximale et ratio des latences de réponse lors d'un jet d'air), la sévérité des altérations intrusives/d'évitement (pourcentages des comportements de défenses, immobilité et fuite, lors de la présentation des indices de rappel) et les modifications de sommeil paradoxal (pourcentage de temps passé en sommeil paradoxal et ratio des amplitudes des oscillations β durant le sommeil paradoxal sur 24 heures à 14 jours post-stress). Un score de 0 à 3 est attribué à chaque variable de chaque critère pour chaque animal. Les seuils de ces scores ont été calculé à la médiane, et les 25%, et 75% percentiles des animaux contrôles non stressés. Pour chaque critère, le score peut aller de 0 à 6.

En se reposant sur ces phénotypes, des analyses immunohistologiques du marqueur d'activité cellulaire, la protéine cFOS, ont été faites dans deux structures clés dans la régulation émotionnelle et la régulation des comportements de défense : au sein des quatre noyaux anatomo-fonctionnels de l'amygdale (latéral, basoantérieur, central latéral et central médial) et au sein des quatre colonnes anatomiques de la substance grise périaqueducule (PAG dorsale, latérales et ventrale). Les souris susceptibles se distinguent des souris résilientes par un nombre de cellules FOS+ supérieur dans l'amygdale latérale et l'amygdale centrale. De plus, les nombres de cellules FOS+ dans l'amygdale centrale et dans l'amygdale latérale sont corrélés positivement avec l'index de sévérité des altérations comportementales des animaux exposés. Les souris susceptibles immobiles présentent un nombre de cellules FOS+ supérieur dans la PAG dorsale postérieure tandis que les souris susceptibles fuyantes ont un nombre de cellules FOS+ supérieur dans la PAG dorsale antérieure. Le nombre de cellules FOS+ dans la PAG ventrale n'est pas différent entre les trois phénotypes exposés.

Les altérations de sommeil font parties intégrantes de la symptomatologie du trouble de stress post-traumatiques. Le sommeil des animaux a été analysé grâce à des enregistrements polysomnographiques de 24 heures avant puis 14 jours post-stress. Les analyses qualitatives et quantitatives de ces enregistrements a permis de mettre en avant des profils de sommeil différents chez les animaux exposés. Les souris résilientes montraient une augmentation significative du temps passé en sommeil paradoxal 14 jours post-stress et après une réexposition à un indice de rappel (la grille), ainsi qu'une

augmentation des amplitudes des oscillations β durant le sommeil paradoxal sur 24 heures. Le temps de sommeil paradoxal étant corrélé à la sévérité des altérations comportementales, ce dernier pourrait jouer un rôle essentiel dans l'émergence des altérations comportementales de type TSPT.

Ainsi, ces trois profils se distinguent sur leurs comportements mais aussi sur leurs activités cellulaires au sein de l'amygdale et de la substance grise périaqueducal ainsi que sur leur sommeil. Ceci met en évidence la présence d'une hétérogénéité de la réponse de stress intense chez les souris. Le raffinement des méthodes d'analyses de ce type devrait renforcer la validité translationnelle du modèle de TSPT, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour des traitements plus personnalisés.

II. HÉTÉROGÉNÉITÉS COMPORTEMENTALES ET NEUROBIOLOGIQUES DES SOURIS EXPOSÉES À UN STRESS DE FORTE INTENSITÉ

A. Expressions comportementales distinctes chez les souris exposées : mise en évidence d'animaux susceptibles et résilients

A.1. Caractéristiques du modèle choisi : exposition aux chocs électriques

Nous voulions un agent stressant qui entraîne chez la souris des altérations comportementales chroniques semblables à celle de patients atteints de Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) mais aussi des altérations de l'architecture du sommeil. Ils existent plusieurs protocoles permettant de modéliser le TSPT chez l'animal et qui remplissent ces critères (pour revue, voir (Deslauriers et al. 2019)). Les plus utilisés sont le protocole de stress prolongé, l'immersion sous l'eau, l'exposition à l'odeur de prédateurs, la défaite sociale et l'exposition aux chocs électriques. Notre choix s'est porté sur l'exposition aux chocs électriques. Comme tout modèle, les chocs électriques sur les pattes présentent des avantages et des inconvénients à prendre en considération.

A.1.a. Les critères de validité de l'exposition à des chocs électriques

Toute validation d'un modèle préclinique passe par le respect de plusieurs critères de validité : 1) Validité apparente, le modèle induit-il des altérations comportementales semblables aux symptômes associés à la pathologie chez l'humain ?

2) Validité de construction - le modèle permet-il de mesurer les bons paramètres et variables ? 3) Validité prédictive - le modèle peut-il prédire les résultats d'une éventuelle molécule en tant que traitement ? (4) Validité discriminante - le modèle permet-il de différencier les animaux susceptibles des animaux résilients (développement ou non des altérations comportementales de type-TSPT) ? (Belzung and Lemoine 2011; Goswami et al. 2013; Siegmund and Wotjak 2007). La combinaison de ces critères permet de savoir si le modèle choisi est adapté à notre contexte de recherche.

Le critère étiologique n'est pas respecté

À l'inverse du protocole de stress prolongé ou du stress de contention qui sont standardisés entre les différents laboratoires, les protocoles de chocs électriques varient en nombre d'applications (de 1 à 100 chocs), durée des expositions (de 0,5 à 10 secondes) ou bien dans leur intensité (0,2 à 2 mA). Le but original de cette thèse étant l'analyse des altérations de sommeil induites par un **stress intense** chez la souris, nous nous sommes basés sur un protocole déjà établi de chocs électriques, qui induisaient à la fois des altérations comportementales de type TSPT de longues durées mais également des altérations de l'architecture du sommeil (Deslauriers et al. 2019; Philbert et al. 2011; Polta et al. 2013; Verbitsky, Dopfel, and Zhang 2020). L'intensité de l'agent stressant est déterminée par le temps d'exposition et l'intensité des chocs électriques. L'intensité devait d'être entre 1 et 2 mA avec un temps d'exposition court (2 secondes) pour éviter toute lésion cutanée. Ainsi le protocole de Siegmund et Wotjak (Siegmund and Wotjak 2007), utilisé ensuite par Philbert (Philbert et al. 2011), a été sélectionné : deux chocs électriques de 1,5 mA de 2 secondes chacun.

D'après le critère A, l'atteinte traumatique peut être de nature psychologique et/ou physique, avec toujours une importance accordée à l'intensité de l'agent stressant. Bien que l'absence de lésion ait été prise en compte, l'activation des récepteurs nociceptifs provoquée par les chocs électriques entraînent la mise en jeu de structures cérébrales impliquées également dans la réponse émotionnelle notamment l'amygdale, l'hippocampe et le cortex cingulaire (Ressler et al. 2022; Timmers et al. 2019; Tovote, Fadok, and Lüthi 2015). Cependant l'atteinte physique est un fort indicateur de développement d'un TSPT chez l'humain, comme l'atteste les plus hauts taux de prévalence dans les événements traumatiques comme les viols, les accidents de la route ou les missions en opération extérieur pour le militaire (Yehuda et al. 2015).

La validation d'un modèle, ici le modèle d'une pathologie neuropsychiatrique, nécessite plusieurs critères de validité (Belzung and Lemoine 2011; Fernando and Robbins 2011; Sartori, Landgraf, and Singewald 2011). Le critère de validité étiologique est essentiel pour améliorer la valeur translationnelle d'un modèle préclinique : le modèle animal de laboratoire doit se rapprocher d'un agent stressant de l'environnement de l'animal à l'état sauvage. Ainsi, la défaite sociale, le protocole d'exposition (in)directe à une odeur de prédateur ou encore l'immersion sous l'eau remplissent parfaitement ce critère. Cependant, peut-on considérer qu'un attentat ou un viol soit plus « naturel » qu'une catastrophe climatique ou un accident de la route ? Le développement d'un TSPT, comme plusieurs pathologies psychiatriques (addiction, dépression, anxiété généralisée...) est causé par des facteurs de nature différente. La diversité de modèle permet ainsi de mieux comprendre le facteur étiologique du TSPT.

Le critère de validité apparente est rempli

Le choc électrique est un modèle très employé et dont les bases neuronales sont bien connues. En effet, l'exposition aux chocs électriques est basée sur un conditionnement pavlovien et des associations stimulus-réponse émotionnelle (Bergstrom et al. 2013; Bergstrom, McDonald, and Johnson 2011; Fanselow 1980; Schafe et al. 2001; VanElzakker et al. 2014). Or le TSPT est une pathologie de la mémoire émotionnelle, définie par une hypermnésie sensorielle et émotionnelle des stimuli rappelant l'évènement traumatique accompagnée d'un déficit de rappel mnésique de certains détails épisodiques contextuels de l'évènement (Al Abed et al. 2020; American Psychiatric Association 2013; Brewin and Holmes 2003; Desmedt, Marighetto, and Piazza 2015; Hopper, Osterman, and Van Der Kolk 1998). Les changements physiques et neuronaux engendrés par les chocs électriques chez l'animal (tels une hypervigilance accrue, un déficit d'extinction de la mémoire contextuelle et émotionnelle, augmentation de l'activité cellulaire de l'amygdale...) sont concordants avec les symptômes observés dans plusieurs pathologies psychiatriques dont le trouble de stress post-traumatique : le critère de validité apparente (homologies des altérations chez l'humain et l'animal, *face validity*) est rempli avec les chocs électriques (Bali and Jaggi 2015a; Daskalakis, Yehuda, and Diamond 2013; Deslauriers et al. 2019; Dorofeikova et al. 2023; Hassien et al. 2020; Philbert et al. 2011; Polta et al. 2013; Gal Richter-Levin, Stork, and Schmidt 2019; Siegmund and Wotjak 2007).

Le TSPT est une pathologie de la mémoire où la mémoire aversive est résistante à l'extinction et l'association des indices rappelant le stress dans un nouveau contexte sûr est altérée. Le dispositif d'administration des chocs électriques permet l'ajout d'objet (visuel, tactile et sensoriel). Ces objets pourront ensuite être utilisés comme indices de rappel et ainsi permettre de vérifier la réponse comportementale des animaux en présence de ces objets dans les semaines suivant l'exposition au stress intense.

D'après le DSM-V, le facteur A correspond à la nature de l'agent stressant. Ce dernier doit être considéré comme 1) **imprévisible** et 2) **inévitable**. Pour répondre au qualificatif d'imprévisibilité, le lieu de l'exposition se passe dans un espace inconnu et neutre pour l'animal. La salle d'exposition et la boîte de conditionnement sont présentées pour la première fois à l'animal le jour de l'exposition électrique et aucun stimulus ne prédit avec certitude l'occurrence des chocs électriques (cas des conditionnements classiques au son). Afin de rendre inévitables les chocs électriques, les parois de la boîte ne devaient pas être trop basses pour éviter toute réussite de fuite de l'animal et la grille délivrant les chocs électriques recouvrait toute la surface au sol de la boîte.

Une notion intéressante à aborder est la convergence des symptômes malgré la diversité de la nature des agents stressants. Chez l'Humain, il existe une grande variété d'évènements traumatiques (35 répertoriés d'après le DSM-V) qui conduiront tous au développement de la même pathologie, ici le TSPT. De la même manière chez l'animal, différents types de stress intense (modèles) entraînent tous des altérations comportementales communes de type TSPT, observables grâce à l'exposition des animaux à des tests comportementaux permettant de révéler des comportements semblables aux symptômes diagnostiqués chez l'humain. Le principal objectif de ma thèse était de raffiner la méthode d'analyse comportementale afin de distinguer les animaux résilients et susceptibles à l'exposition des chocs électriques, mais aussi de mettre en avant si possible des sous-phénotypes de TSPT chez l'animal. Chez l'humain, la prise en compte de la variabilité d'expression des symptômes, aussi bien dans leur forme que leur sévérité, tend vers l'émergence de 3 à 5 sous-types de TSPT (Byrne et al. 2019; Campbell et al. 2020; Horn et al. 2016; Jongedijk et al. 2019; Pietrzak et al. 2014). Par exemple, l'étude de Campbell et collaborateurs montrent chez 2365 patients souffrant de TSPT la présence de quatre catégories de patients : les dysphoriques

(23,8%), les réactifs à la menace (26,1 %), ceux dont l'expression de tous les symptômes est élevée (33,7%) et ceux dont l'expression de tous les symptômes sont faibles (16,3%).

La nature de l'agent stressant peut être à l'origine de la variabilité d'expression des symptômes (Gal Richter-Levin, Stork, and Schmidt 2019; J. Y. Stein, Wilmot, and Solomon 2016). Il serait intéressant de reproduire nos analyses avec d'autres modèles de stress induisant des comportements de type TSPT et voir si nous pourrions les mêmes sous-phénotypes de TSPT que ceux observés avec les chocs électriques.

La validité de concept est assurée

La contrôlabilité de l'exposition à l'agent stressant

L'exposition est possible grâce à l'administration des chocs électriques via une grille se trouvant sous les pattes de l'animal. Le dispositif est un modèle commercialisé et permet le contrôle du courant envoyé à 0,02 mA près (dispositif de conditionnement de peur de iMETRONIC®). Nous pouvons ainsi à la fois obtenir une réponse de stress intense de l'animal avec des altérations cognitives, comportementales et cellulaires perdurant sur le long terme, sans lésion. Les animaux contrôles sont mis dans un contexte visuel, olfactif et sonore identique à celui des animaux recevant les chocs électriques, Pour le SPS, les animaux contrôles sont généralement laissés dans leur cage de vie, soit dans aucune condition nouvelle. Les protocoles d'immersion sous l'eau, les animaux contrôles sont souvent placés dans une nouvelle cage sans eau ni nourriture pendant 2 heures, impliquant une autre forme de stress modéré (Yasugaki et al. 2019). La session est un programme défini par l'expérimentateur sur le logiciel iMETRONIC®. Le temps total de la session, les intervalles entre les deux chocs électriques ainsi que la durée des chocs électriques sont toujours identiques. Ces paramètres sont ainsi contrôlés, ce qui accrue la reproductibilité du modèle.

De plus, l'application des chocs électriques se fait par un logiciel se trouvant sur un ordinateur dans une salle différente de la salle de tests, par un expérimentateur différent de celui qui s'occupe des tests comportementaux et des enregistrements de sommeil. Il n'y a donc aucune intervention de l'expérimentateur tout au long de l'exposition au stress intense. Ce qui n'est pas le cas du stress prolongé intense, durant lequel l'expérimentateur intervient au moins quatre fois pendant l'exposition pour changer l'animal de tests. Ainsi, dans le SPS, il pourrait y avoir une contamination des tests comportementaux si c'est le même expérimentateur qui fait les sessions de stress

et les expériences de comportement par la suite. **L'association négative de l'expérimentateur à l'exposition aux chocs électriques est évitée ainsi que la contamination éventuelle d'un stress induit par l'expérimentateur pendant les tests comportementaux.**

Le choix des souris mâles de souches non consanguines

Voulant à la fois augmenter la variabilité interindividuelle, obtenir un ratio important de souris avec des altérations comportementales et de sommeil de type TSPT, tout en réduisant le nombre d'animaux utilisés, le choix a été fait sur la souche Swiss non-consanguine.

Chez l'humain, trois femmes développeront une TSPT pour un homme après un évènement traumatique. Avec ce ratio, il serait alors préférable de choisir d'étudier des femelles (Bali and Jaggi 2015a; Olff 2017). Les premiers modèles animaux étaient menés exclusivement sur des animaux mâles car les changements intrinsèques propres aux femelles (cycle hormonal) rendaient les comparaisons avec des conditions *Baseline* plus compliquées et plus lourdes et suggéraient une augmentation significative de la variabilité de données. Mais depuis le début des années 2000, plusieurs études comparatives entre rongeurs mâles et femelles ont montrées que la variabilité du cycle hormonal de la femelle était peu déterminante dans les réponses nociceptives et les réponses aux tests de comportement de type anxiété (Lovick and Zangrossi 2021). Le nombre de recherches sur les femelles est exponentiel depuis quelques années et permet une meilleure compréhension de l'influence du cycle hormonal sur des systèmes sensibles à la réponse de stress, les émotions et le sommeil. Des différences mâles/femelles ont été mises en évidence dans les altérations comportementales et neurologiques induites par des chocs électriques. Les mâles présentent un comportement de peur et d'anxiété plus spontané et passif que les femelles, avec plus de comportement de *freezing* (Russo and Parsons 2021). Le clustering des femelles en résilientes/susceptibles est plus compliqué car elles présentent d'autres mécanismes de défense que le *freezing*, comme le *darting*. Le *darting* se caractérise par un mouvement rapide de l'animal à travers une chambre de conditionnement à la peur et se produit chez 40% des rats femelles contre 10% des rats mâles (Mitchell et al. 2022). De plus, les femelles entrent plus rapidement dans la chambre de conditionnement et y restent plus longtemps que les animaux mâles mais ces derniers montrent un temps d'apprentissage de peur conditionnée et de conditionnement contextuel plus rapide que les femelles (10-

15 jours chez les mâles pour 21 jours chez les femelles (Dalla et al. 2008; Woodburn, Bollinger, and Wohleb 2021). Sur le plan neurobiologique, il existe des disparités entre mâles et femelles (Debra A Bangasser and Cuarenta 2021; Hodes and Kropp 2023). Notamment, l'amygdale médiale et le noyau du lit de la strie terminale des mâles présentent de plus gros volumes que ceux des femelles (Debbie A. Bangasser and Shors 2008; Cooke and Woolley 2005). Dans l'hippocampe, le stress induit une perte de densité synaptique chez les femelles et une augmentation chez le mâle (Dalla et al. 2009). Contrairement à ce qui est observé chez l'humain, il a été montré que les rongeurs mâles étaient plus vulnérables dans des conditions aversives que les femelles (Sullivan et al. 2017).

Chez l'humain et le rongeur, les taux d'œstrogène et de progestérone ont un impact sur le conditionnement de peur, aussi bien sur son acquisition, son rappel et son extinction. Il a été montré que les souris femelles ne répondaient au stress de la même manière selon la période du cycle hormonal. En effet, des rates ayant subi un conditionnement pavlovien en *diestrus* (taux de progestérone faible) puis réexposées en *proestrus* (taux élevé de progestérone) ont montré des performances de rappel contextuel inférieures de celles des femelles conditionnées et testées dans la même phase du cycle œstral (*diestrus* ou *proestrus*) (R. S. Blair et al. 2022). Dans le même sens, une autre étude a montré que les rats femelles en *diestrus* étaient plus sensibles aux déficits de mémoire contextuelle induits par un stress prolongé (do Nascimento et al. 2019). Il serait alors intéressant d'utiliser notre modèle préclinique et analyses comportementales avec des souris femelles SWISS et comparer le taux d'animaux résilients/susceptibles et le taux de souris susceptibles immobiles/fuyants selon la période du cycle œstral lors de l'exposition aux chocs électriques. Les résultats des travaux sur l'effet du cycle œstral sur l'impact du stress semblent indiquer une protection de l'organisme lorsque la femelle est en phase *proestrus*. Nous pouvons émettre l'hypothèse que le taux d'animaux résilients sera plus élevé si la femelle est exposée durant le *proestrus* que durant le *diestrus*. Ces résultats pourraient apporter de nouvelles informations sur l'effet des hormones sexuelles et apporter de nouvelles pistes de recherche pharmacologique ciblant le genre féminin.

Le choix de la période d'exposition aux chocs électriques

De par l'influence des rythmes circadiens sur les performances mnésiques et les réponses des stress, le choix de la période d'exposition au stress est crucial. La régulation de l'endormissement et de l'éveil sont régulées par deux processus, un processus homéostatique (accumulation de molécules hypnogènes durant la journée, entraînant une pression de sommeil grandissante jusqu'à atteindre le seuil de déclenchement de l'endormissement) et un processus circadien, influencé par la luminosité naturelle de l'environnement. L'horloge circadienne est certes un processus commun à tout être vivant capable de dormir, mais cette chronicité est soumise à des variations interindividuelles (Wicht et al. 2014). De plus, une des difficultés dans l'exécution des tests comportementaux est la différence de période d'activité entre l'humain (journée) et l'animal (nuit). La plupart des tests comportementaux sont menées en journée, bien que l'animal soit alors soumis à une privation de sommeil ce qui ajoute un paramètre influençant les performances mnésiques de l'animal. Il a tout de même été démontré chez le rongeur que les performances dans la piscine de Morris (le test le plus utilisé pour évaluer les performances d'apprentissage et de mémoire spatiale) ne sont pas différentes en phase active ou inactive (Tsao, Flint, and Huang 2022; Valentinuzzi, Menna-Barreto, and Xavier 2004; P. Verma et al. 2010). Les performances lors des conditionnements aversifs sont plus disparates. En effet, certaines données suggèrent une meilleure performance de rappel mnésique contextuel des souris la nuit (Tsao, Flint, and Huang 2022) mais d'autre montrent une acquisition plus rapide du conditionnement la journée (Chaudhury and Colwell 2002). Pour maximiser nos chances de voir des effets du stress sur le sommeil, nous avons fait le choix de stresser les animaux et de commencer les enregistrements de sommeil après rappel de la mémoire aversive à **ZTO**, c'est-à-dire au moment où la pression circadienne de sommeil est la plus élevée.

A.1.b. Nécessité de l'isolement social des rongeurs

L'humain et la souris sont des animaux sociaux, leur bien-être et donc leur santé dépend de la présence de congénère. Chez l'humain, l'isolement volontaire de courte durée peut être bénéfique pour la santé physique et mental. Cependant, le repli social des patients TSPT pourrait être un facteur aggravant à la pathologie. La plupart des patients atteints de TSPT, de par l'émergence progressive des symptômes d'évitement et

des altérations négatives de l'humeur (agressivité, honte, culpabilité...) présentent un isolement social pathologique, reconnu comme un facteur aggravant et précipitant de la pathologie (Ahmed, Cerda, and Maloof 2023; Dagan and Yager 2019; Vlachos, Papageorgiou, and Margariti 2020).

Les animaux ont été isolés le jour des chocs électriques car il a été montré cela aggravait les altérations comportementales ; Par exemple, l'isolement de la souris pendant 3-4 semaines augmente le conditionnement contextuel et son extinction (Pibiri et al. 2008). L'isolement social et l'exposition à une de stress de forte intensité ont un effet synergique, entraînant tous deux une aggravation des altérations neurobiologiques (Vlachos, Papageorgiou, and Margariti 2020).

Cependant, l'isolement social nécessaire pour le développement des altérations comportementales de types TSPT chez l'animal représente un biais de procédure. En effet, tous les animaux, y compris les animaux contrôles, sont isolés après avoir été présenté à la boîte de conditionnement avec ou sans recevoir de choc électrique. Or l'isolement social de l'animal supérieur à 12 jours entraînent des comportements de type dépressif chez la souris, qui s'aggravent avec un isolement de plus de trois semaines (Takatsu-Coleman, Patti, Zanin, Zager, et al. 2013; Weiss et al. 2004). Afin d'amoinrir cet isolement néfaste pour les souris contrôles (non stressées, No-FS) sans pour autant alléger son caractère aggravant pour les souris recevant les chocs électriques, les animaux sont positionnés dans des cages sur des racks avec grille ouverte et les deux groupes d'animaux sont hébergés dans des pièces séparées afin d'éviter toute contamination des animaux exposés sur les animaux contrôles.

A.1.c. Choix des tests comportementaux : caractérisation de chaque critère symptomatologique selon le DSM-V

L'objectif de ce deuxième article est de raffiner l'analyse comportementale grâce à la prise en compte de la sévérité et l'hétérogénéité d'expression des quatre symptômes du TSPT : reviviscences/évitements, altérations négative de l'humeur et de la cognition et altérations des états de vigilances. Les objectifs étaient de **1)** distinguer les animaux résilients des animaux susceptibles et d'établir un score de sévérité des comportements ; **2)** mettre en évidence des sous-phénotypes TSPT. Pour cela, chaque test devra permettre l'observation d'un des quatre facteurs symptomatologiques décrits dans le DSM-V. La reviviscence faisant majoritairement appel à la verbalisation du

patient, il ne pouvait être mise avant chez l'animal. Pour les autres critères, un à deux tests ont été choisis :

- Évitements : expositions aux indices de rappels sensoriels et contextuels associés au stress de forte intensité, cinq tests.
- Altérations de l'humeur et de la cognition : majoritairement mis en avant par des tests d'exploration spontanée non conditionnés, trois tests, et des tests de néophobie pour mettre en évidence la généralisation des comportements de défense, deux tests.
- Altérations des états de vigilances : les troubles du sommeil étant la cible finale de ces trois années de thèse, nous avons ajouté un autre test mettant en avant l'hyper vigilance observé chez les patients TSPT, mais aussi mis en avant chez les rongeurs ayant des altérations comportementales décrit comme de type TSPT. Cela a été testé grâce à la réponse de sursaut aux jets d'air, un test.

Cela représente un total de onze jours de tests comportementaux, sans compter le test avant l'exposition et le jour de l'exposition au stress intense sur une période totale d'un mois. Le nombre peut sembler excessif et on ne peut contester la possible contamination entre les tests (Saré, Lemons, and Smith 2021) mais l'attention a été particulièrement apportée à l'agenda des tests comportementaux et à l'habituation des animaux aux déplacements entre la salle d'hébergement et les salles de tests avant le début de l'expérimentation. En effet, chaque test a été espacé d'au moins 48 heures, se référant aux recommandations faites pour les tests comportementaux menés en batterie (Blanchard et al. 1998; Griebel et al. 1996). Ces protocoles sont majoritairement mis en place pour l'analyse phénotypique de souris transgéniques. Faire plus de tests sur un même animal tout en respectant les règles éthiques permet de réduire le nombre d'animaux utilisés et de mettre en évidence un gradient d'altérations comportementales chez une même souris. De plus, réaliser plusieurs tests a permis d'établir plusieurs phénotypes comportementaux, ce qui n'aurait pas été possible avec un ou deux tests. Ainsi, nous avons pu mettre en avant plusieurs phénotypes comportementaux avec un nombre minimal d'animaux.

A.2. Importance du raffinement des méthodes d'analyses : prise en compte de la variabilité interindividuelle et intra-groupes en deux étapes

A.2.a. Étape 1 : distinction des animaux susceptibles et résilients par un score composite

L'analyse en clustering dans un premier temps, pour aller vers l'analyse en continuum

En voyant notre analyse, nous pourrions nous demander pourquoi donner un score à chaque animal, si les animaux sont ensuite distribués dans des groupes ? Pourquoi ne pas tout faire par une analyse en continuum ?

L'analyse en continuum est l'une des méthodes les plus appropriées pour l'observation des différences interindividuelles sans faire de groupement des animaux. L'équipe de Forkosh a mis au point une méthode computationnelle qui permet de mettre en avant des traits d'identité chez les animaux, sur la base de leur répertoire comportemental (Forkosh et al. 2019). Leur résultat met en avant la présence chez l'animal de trait d'identité comparable aux traits de personnalité chez l'humain. Les traits de personnalité sont fortement impliqués dans la variabilité des réponses cognitives, émotionnelles et comportementales chez l'humain et sont reconnus comme étant un facteur explicatif du développement de la maladie et l'émergence de sous-type de TSPT (Jaksić et al. 2012; M W Miller 2003). Ceci met en avant le besoin d'accéder à ces traits d'identité chez l'animal afin de déceler des sous-phénotypes pathologiques dans les modèles précliniques et se rapprocher encore de la pathologie humaine. Les méthodes d'analyse de l'équipe de Forkosh ne se basent pas sur un référentiel. En effet pour savoir si un animal présente des altérations comportementales de type TSPT, nous ne pouvons que comparer les données individuelles de chaque animal à un référentiel, qui est dans notre étude le groupe de souris placées dans le même contexte mais ne recevant aucun choc électrique (contrôles, No-FS). Voulant rendre les traitements plus personnalisés, il serait intéressant d'augmenter les effectifs des animaux recevant les chocs électriques. En effet, notre étude a permis d'obtenir des valeurs seuils à partir desquelles le comportement de l'animal est considéré comme altéré. Avec des effectifs plus importants, au moins 15 animaux par phénotype et en se basant sur ces valeurs, nous pourrions alors faire des analyses en continuum qui permettrait d'augmenter

encore la valeur translationnelle du modèle et peut être trouver des endophénotypes grâce à des études de séquençage génétique avec des marqueurs spécifiques ou graduel selon le phénotype comportemental. Ceci pourrait également améliorer la compréhension des phénomènes de comorbidité associés au trouble de stress post-traumatique. En effet, 30 à 50% des patients atteints de TSPT souffrent également d'autres pathologies psychiatriques, telles que la dépression ou l'addiction (Brady et al. 2000; Koffel et al. 2013; McCauley et al. 2012; Simmons and Suárez 2016). Plusieurs théories tentent d'expliquer ce phénomène. Pour l'addiction, la première hypothèse repose sur un essai des patients de soulager les symptômes mnésiques (« boire pour oublier ») mais aussi la douleur de certains symptômes, comme l'anxiété généralisée et l'hypervigilance. Dans un second temps, les pathologies psychiatriques possèdent des symptômes qui leur sont propres mais partagent certaines avec les autres pathologies. Par exemple, les troubles du sommeil et les sentiments de culpabilité et de honte ainsi que la perte de concentration sont commun au TSPT et à la dépression (American Psychiatric Association 2013). Le continuum pourrait mettre en avant le développement graduel des comorbidités et ainsi pouvoir, peut-être, anticiper l'apparition de ces comorbidités. D'après les premiers phénotypes observés dans ces travaux, nous pouvons émettre des hypothèses sur les souris susceptibles. En allongeant la procédure jusqu'à 2 mois post-stress nous pourrions observer l'apparition d'autres altérations comportementales. Bien que la présence d'anhédonie n'ait pu être observée 28 jours post-stress, les souris avec un profil immobile présentent une anxiété accrue dans le labyrinthe en croix surélevé et une augmentation, légère, du temps de sommeil de stade 1 sur les six premières heures 14 jours post-stress. En revanche, les souris de profils fuyant présentent une hypervigilance et peu d'altérations de sommeil. Les premiers animaux auraient un profil avec une tendance à développer des altérations comportementales de type dépression tandis que les seconds auraient tendance à développer des comportements addictifs. Il a été montré que les rats hyperactifs étaient plus susceptibles de développer des comportements addictifs à l'amphétamine (Piazza et al. 1989). Pour tester cette hypothèse, nous pourrions faire des tests comportementaux spécifiques entre J33 et J60 : (1) des tests de préférences au sucrose, des observations du toilettage et de l'aspect du nid ainsi que le test de polysol qui permettraient d'analyser l'apparition de comportements de type anhédonies, spécifiques des comportements de type dépressifs (Harro 2019; Kremer et al. 2021) et

(2) des tests d'auto administration avec diminution de la dose de la substance addictive et des tests de préférence de place permettrait de mettre en évidence des comportements de type addiction chez nos animaux fuyants (Kuhn, Kalivas, and Bobadilla 2019; Spanagel 2017).

Résilience, susceptibilité et indice de sévérité : le score composite permet de prendre en compte la variabilité d'expression comportementale

Les symptômes du TSPT peuvent être catégorisés en deux types : les symptômes associatifs, liés directement aux traumatismes (reviviscence, évitement principalement) et les symptômes non associatifs, non induits par des stimuli rappelant l'évènement traumatique, à savoir la généralisation de la peur et de l'anxiété à des stimuli/contextes neutres (Friedman et al. 2011; Hassien et al. 2020). La première catégorie semble au premier abord assez simple à observer dans notre modèle : un animal réexposé à un indice de rappel sensoriel ou contextuel présentera des comportements de défense passif (*freezing*) et actif (*fight or flight*) (LeDoux 2003; Tovote, Fadok, and Lüthi 2015). Cependant la deuxième catégorie de tests, se basant sur des **comportements spontanés** de l'animal est soumise à une **haute variabilité d'expression** comportementale, qui est dans notre modèle augmentée par le choix de la souche non consanguine (souris SWISS). Un animal placé dans un labyrinthe en croix surélevé est libre de tout mouvement. Son absence de déplacement ou son nombre d'entrée réduit dans les bras ouverts peut être à la fois un signe de réaction de type anxiété ou une absence d'intérêt pour l'exploration. *A contrario*, l'exploration excessive dans les bras ouverts peut être considéré comme une augmentation de la prise de risque, l'animal étant au-dessus du vide et exposé à d'éventuels prédateurs venant du dessus. Ainsi, pour le labyrinthe, la diminution et l'augmentation de l'exploration des bras ouverts ont augmenté la valeur du score de sévérité. Nous voulions un score composite permettant de **prendre en compte la variabilité d'expression comportementale spontanée**. Nous avons donc choisi de faire une analyse comportementale à l'aide d'**un score composite** où les données individuelles de chaque animal dans les différents tests comportementaux sélectionnés sont additionnées. Ce score cumulé d'anxiété généralisée devait donc nous permettre d'obtenir un index de sévérité d'altérations comportementales et, par un seuil défini par rapport aux valeurs des animaux non stressés, de distinguer les animaux résilients et les animaux susceptibles.

Pour créer le score composite, nous voulions garder les tests comportementaux les plus discriminants. Nous nous attendions à ce que tous les animaux susceptibles présentent des comportements de défense lors des tests associés aux chocs électriques (réexpositions aux indices de rappels et au contexte de stress). Les symptômes non associés au traumatisme nous semblaient être les plus discriminants dans l'analyse comportementale. De par leur nature spontanée, les comportements engendrés par ces tests non associatifs engendrent une grande variance d'expression entre chaque animal d'un même phénotype. **Cette variance d'expression est dépendante à la fois de l'état émotionnel de l'animal le jour J et de la contamination inter-test due à notre protocole.** La notion d'état émotionnel chez l'animal autre que l'humain a été mise en avant il y a deux décennies et reste débattue aujourd'hui dû à un manque de définition commune (LeDoux 2000, 2012; Nematipour, Bračić, and Krohs 2022; Paul and Mendl 2018). Nous pouvons tout de même affirmer que les comportements spontanés observés et analysés dans les tests reflètent l'intégration de l'environnement par l'organisme et l'activation de circuits fonctionnels cérébraux impliqués directement ou indirectement dans les émotions. L'état émotionnel à un instant t ne peut être considéré comme un phénotype comportemental que s'il se répète dans des tests différents menés à des jours différents. Le score composite permet de prendre en compte la variabilité d'expression comportementale tout en prenant en compte les biais de procédures incontrôlables : une souris qui va plus/moins dans les bras ouverts que les souris contrôles un Jour J n'est pas un signe d'anxiété. En revanche, si une souris présente des comportements significativement différents des souris contrôles sur plusieurs jours tests, menés sur des jours distincts, le phénotype de l'animal peut être considéré comme susceptible/de type anxiété généralisée.

Dans le but d'observer des phénotypes comportementaux distincts et de s'affranchir de possibles résultats extrêmes (animal contrôles n'entrant jamais dans les bras ouverts du labyrinthe en croix ou à l'inverse ayant un comportement avec une prise de risque) lors d'un test comportemental unique, nous avons choisi de rassembler les résultats de plusieurs tests comportementaux en un score composite. **La variance comportementale devient alors un atout dans notre méthode d'analyse** et nous a permis de **distinguer trois phénotypes comportementaux sur la base des tests non associatifs** : des animaux contrôles avec un score d'anxiété généralisée inférieur à 7 (un score de 0-1 pour les 8 variables choisies, score considérée comme le référentiel), des

souris recevant les chocs électriques avec un score supérieur à 7 considérées comme **susceptible (taux de 64.5%)** et des souris recevant les chocs électriques avec un score équivalent aux souris contrôles, nommées **résilientes (taux de 35.5%)**.

D'autres recherches visent également à trouver de nouvelles méthodes permettant d'augmenter la valeur translationnelle des modèles du TSPT et de dissocier les animaux susceptibles et résilients sur la base des données individuelles (H. Cohen et al. 2004; Colucci et al. 2020; Olson et al. 2011; Sullivan et al. 2017; Torrisi et al. 2021). Toutes ces recherches ayant des modèles et des analyses différents apportent des résultats différents.

Cohen et ses collègues ont comparé les taux de rats présentant des comportements « inadaptés » dans deux modèles de TSPT, l'exposition à un prédateur et l'immersion sous l'eau (H. Cohen et al. 2004). La qualification du phénotype de l'animal se faisant sur l'analyse des changements comportementaux dans un labyrinthe en croix surélevé suivi d'un test de réactivité au son (*acoustic startle response*, ASR) avant le stress intense puis 1, 5, 7, 14 et 30 jours post-stress. Tout comme notre méthode, ils se sont basés sur des tests non associatifs induisant des comportements innés pouvant mettre en avant l'état émotionnel de l'animal. Leurs résultats mettent en avant un effet aigu du stress intense avec plus de 90% des animaux présentant un comportement non adapté sur les trois premiers post-stress puis révélant une stabilisation de la prévalence à 25 % dès 7 jours et jusqu'à 30 jours. La stabilisation à 7 jours est en adéquation avec l'apparition des autres altérations comportementales observées chez le rongeur entre 7 et 10 jours post-exposition (Chauveau et al. 2012; Mitra et al. 2005). Leur analyse de la prévalence est importante car elle met en avant l'évolution des altérations comportementales après l'exposition mais aussi la variance comportementale interindividuelle. Cette variance est également observable chez les animaux contrôles non stressés. En effet, il existe aussi une prévalence d'animaux contrôles inadaptés, apparaissant aussi 7 jours post-exposition, appuyant la prise en compte de la variabilité interindividuelle, aussi bien chez les animaux contrôles que les animaux exposés, dans notre propre analyse. Cependant, les recherches de Cohen et ses collègues ne prennent en compte que les animaux extrêmes : les animaux doivent remplir le critère de comportement inadapté pour les deux tests consécutifs. Cela peut expliquer en majeure partie la plus haute prévalence d'animaux susceptibles avec notre analyse (65,5% pour 25%).

Les analyses de Torrissi et ses collègues (Torrissi et al. 2021) fonctionnent sur les mêmes analyses que Cohen et son équipe. Elles sont basées sur le changement de comportement lors de sessions d'ASR avant et 15 ou 29 jours post- stress de contention de 24 heures, en ajoutant un score de normalisation (*arousal-based individual screening, AIS*). Nos analyses sont basées sur la même logique de référentiel que Torrissi, avec un seuillage de catégorisation des animaux stressés sur la base du comportement des animaux contrôles, ce qui appuie la catégorisation des animaux résilients. Bien qu'ils ne se basent exclusivement que sur un test comportemental unique, leur classification permet de dissocier des animaux susceptibles présentant un comportement d'évitement accru et une déficience de la mémoire sociale (deux critères symptomatiques du DSM-V) et des animaux résilients ayant un comportement similaire à celui du groupe contrôle. La force de leur analyse repose dans l'évaluation d'un score « PTSD-like » sur des tests comportementaux menées entre 1 mois et 3 mois post-stress, prenant ainsi en compte la sévérité des altérations comportementales. Cependant et à l'inverse de notre modèle, il n'y pas de comportement montrant une généralisation de la peur à des objets/contextes nouveaux, symptômes clés dans le TSPT. Cela peut s'expliquer par les différences de choix de modèle. Tandis que la réponse de stress induit par une contention de 24 heures est concomitante avec un stress de privation de nourriture et d'eau, la session d'exposition à deux chocs électriques de notre modèle ne dure que 5 minutes mais la réponse de stress engendre aussi une réponse nociceptive, peut-être plus intensive que la contention. Le choix du test d'ASR afin de dissocier les animaux porte à discussion. Leur modèle de TSPT est induit par une contention, tout comme les sessions d'ASR. L'ASR implique généralement une contention de l'animal pour mesurer les sursauts par un système piezzo-électrique. Le fait d'utiliser la contention comme facteur d'induction et de phénotypage peut provoquer une habituation de l'animal ou une impuissance/détresse acquise (*learned helplessness*). Ce choix de protocole peut expliquer la grande variance entre leur prévalence élevée d'animaux résilient (65-75%) et celle de notre étude (35,5%).

Olson et collègues (Olson et al. 2011) ont également regardé le changement de comportement avant et 25 jours après un stress intense (chocs électriques de 2 mA pendant 10 secondes) lors de session d'ASR. Leur modèle est intéressant car le choc électrique est suivi d'une réexposition au contexte pendant 1 minute tous les 4 jours. La prévalence des animaux susceptibles (67.5%) et résilients (32.5%) est similaire aux

nôtres (64.5 et 35.5%). Cependant, ils ont exclu les animaux présentant des changements de réponses comportementales intermédiaires ainsi que les animaux présentant des comportements « extrêmes » avant stress. Ils décident ainsi de minimiser la variabilité interindividuelle. Ils valident tout de même le modèle avec des animaux susceptibles présentant une absence d'extinction de la réponse de peur lors de l'expositions répétées au contexte de stress intense et une altération sociale, exprimée par une augmentation du nombre d'agression physique et une diminution de l'interaction sociale avec leur congénère. Dans notre étude, nous avons testé en vain les interactions sociales, expériences abandonnées précocement à cause de l'agressivité excessive des souris Swiss.

Les équipes de Colluci et Sillivan (Colucci et al. 2020; Sillivan et al. 2017) ont également fait une analyse comportementale approfondie chez l'animal. L'équipe de Colluci se base sur l'activité locomotrice des rats 5 jours après une exposition à 5 chocs électriques de 0.8 mA de 2 secondes chacun. Bien qu'ils prennent en compte la variabilité interindividuelle des animaux en classifiant les animaux selon la valeur de la distance parcourue totale dans l'*open-field* (25^{ème} et 75^{ème} percentile), ils ne considèrent pas les animaux ayant une réponse « normale » comme résilient. Les animaux sont dissociés en haut, normal et bas répondeur dans l'*open-field*. Ils ne donnent pas de prévalence et n'ont pour groupe contrôle que les animaux répondant normalement. Le référentiel est le groupe exposé et non le groupe contrôle non stressé comme pour les autres recherches citées précédemment et notre étude. L'étude prédictive de Sillivan et ses collègues se base sur une analyse en cluster non supervisé (*k-mean*) des animaux, effectuée sur le pourcentage de freezing dans le test d'extinction après un apprentissage aversif potentialisé par le stress (*stress-enhanced fear learning*, SEFL). Les animaux présentant un haut taux de freezing lors du dernier test d'extinction (5 jours post stress) sont considérés comme susceptible, avec une prévalence de 62.5%, équivalente à celle de notre étude.

Le taux variable de susceptible/résilience entre toutes ces recherches peut être expliqué par trois facteurs : un facteur éthologique (les souches d'animaux sont différentes), un facteur modélisation (les modèles de TSPT choisi) et un facteur protocole. Le dernier facteur est important car il reflète un manque d'homogénéisation dans le protocole de détermination des animaux résilients et susceptibles,

principalement sur les choix du référentiel. Cela implique la notion de résilience des animaux de laboratoire qui est largement dépendante des protocoles. C'est dans ce but que **le choix comme référentiel l'hétérogénéité des réponses comportementales des animaux contrôles** me semblait nécessaire pour dissocier les animaux exposés résilients et susceptibles. Notre méthode d'analyse est également en adéquation avec la majorité des études qui dissocient les animaux sur des tests non associatifs. **Un point majeur de notre analyse est la possibilité, grâce au score composite, d'obtenir un index robuste de sévérité des altérations comportementales.**

A.2.b. Étape 2 : distinction de deux phénotypes chez les souris susceptibles par leur comportement de défense

La grande majorité des études se concentre sur un seul comportement de défense, le *freezing*. Cependant nous avons observé dans le chapitre 1 que les animaux susceptibles présentaient toutes des taux variables de *freezing* mais aussi que certaines souris présentaient un autre comportement de défense, proactif, la fuite (*escaping*). Tandis que le *freezing* est observable dès le jour de l'exposition aux chocs électriques, la fuite n'apparaît qu'après cette exposition. Le *freezing* et la fuite sont deux mécanismes de défense de l'animal impliquant les mêmes grandes voies neuronales (entre autres : hypothalamus, amygdale, hippocampe, substance grise périaqueducule et le locus cœruleus) mais avec des divergences dans les sous-populations neuronales activées (Carli and Farabollini 2022; Headley et al. 2019; LeDoux 2003, 2012).

Nous avons regroupé dans la catégorie « fuite », les comportements allant de l'essai d'escalader les parois des tests au saut réussi de l'animal. Si on reprend les travaux d'observations comportementales de Blanchard et Blanchard des années 1990 (Blanchard et al. 1998; Griebel et al. 1996), cette catégorie de comportement n'apparaît chez la souris SWISS de laboratoire qu'une fois exposées à un agent stressant et est **absente en condition neutre**. Comparativement, les souris de souche sauvage (habituees préalablement aux conditions de laboratoire) présentent ces comportements aussi en condition neutre. De manière intéressante lors d'une exposition directe à un prédateur, le rat, un fort effet de la domestication des souris est observé. En effet, ces tests purement éthologiques ont permis de mettre en évidence une latence d'échappement de la souris de laboratoire retardée par rapport à la souris sauvage, mais avec un éloignement de la souris domestiquée de son prédateur naturel plus grande que

la souris sauvage. Ces résultats montrent que, bien que ce comportement de fuite soit très peu observable en condition neutre (sans stress), il est induit lors d'un stress de forte intensité chez l'animal. Dans notre étude, son absence lors de l'exposition aux chocs électriques et son apparition les jours suivant l'exposition suggèrent fortement que **ce comportement est mis en place à la suite de l'exposition au stress intense inévitable**. Le jour du stress, ce comportement est absent car le choc électrique est un stimulus particulier. En effet, la fuite et le *freezing* sont aussi observables lors de confrontation à un congénère ou à un prédateur visible (test d'interaction sociale ou le *looming* test, reproduisant l'ombre produit par un prédateur volant). Ici, le choc électrique est une agression physique non visible pour l'animal. Il est bien perçu comme une agression, comme le montre les battements de queues (*tail rattling*) observables pour la plus grande partie des animaux exposés aux chocs électriques, aussi bien susceptibles que résilients. Le comportement de battement de queue est spécifiquement observable chez la souris après un choc électrique (Dennis and John 1978; Haber and Simmel 1976). L'ambiguïté de la nature de l'agresseur et l'impossibilité d'échappement favorise également le comportement de *freezing*. La situation est nouvelle pour l'animal qui est en exploration de ce nouvel environnement et la stimulation nociceptive se fait au niveau des pattes, donc lors d'un mouvement. On peut émettre l'hypothèse que l'absence de mouvement peut refléter une stratégie d'évitement de l'animal et donc d'un évitement de la stimulation nociceptive.

Nous voulions pouvoir différencier les animaux susceptibles sur la base de comportements de défense stables dans le temps, pouvant être ainsi apparenté à un phénotype particulier. Pour cela, le comportement devait (1) être absent avant l'exposition au stress et n'apparaître que le jour du stress ou postérieurement et (2) être observable plusieurs fois et dans différents tests comportementaux menés à des jours distincts. Nous avons alors observé les comportements de défense des animaux susceptibles lors de la réexposition au contexte complet du stress à J28 (pour corrélation avec les données neurobiologiques obtenue ce même jour), et vérifier que la fuite (et le *freezing*) était présente. Ces deux comportements de défense étaient bien observables lors des réexpositions au contexte à J5 et J17 chez les souris exposées susceptibles. C'est pourquoi nous pouvons parler de profil comportemental pour les phénotypes immobiles et fuyant.

Comportements de défense dans le contexte associé aux chocs électriques

Comme nous nous y attendions, toutes les souris exposées résilientes et susceptibles présentent des comportements de défense lors de la présentation au contexte complet associé aux chocs électriques. La plupart des études se concentre sur l'analyse du *freezing*, et s'en sert souvent pour dissocier des animaux haut répondeur/*freezer* (susceptible) et bas répondeur/*freezer* (résilient) (Jeong et al. 2020; Sullivan et al. 2017). Une partie de nos résultats est concordante avec la littérature. Les animaux susceptibles immobiles présentent bien un haut taux de *freezing* comparativement au groupe contrôle non stressé. Les animaux susceptibles fuyants présentent un taux de *freezing* négligeable (équivalent à celui des souris contrôles) mais présentent un autre comportement de défense proactif ici, la fuite. Ces comportements sont retrouvés également avec des indices partiels, que ce soit l'éponge imbibée d'alcool camphré (J7), la grille (J14) ou le contexte partiel (J5 et J17).

En revanche, les souris résilientes présentent un haut taux de *freezing* le jour de la réexposition au contexte complet des chocs électriques, sans présenter de comportements de fuite. Mais de manière intéressante, les souris résilientes présentent un taux de *freezing*, certes plus élevé que les souris contrôles, mais significativement plus faible que les souris de phénotypes immobiles lors de la présentation du contexte partiel. De plus les souris résilientes présentent un comportement de fuite lors de la seconde présentation du contexte. Ces animaux semblent donc avoir **un comportement de défense plus flexible** que les souris susceptibles passant du *freezing* à la fuite, **en fonction du niveau de prédiction de l'indice**.

Si on regarde de plus près lors de la présentation des objets associés aux chocs électriques, les souris résilientes ont des taux de réponse comportementales plus élevé avec la grille (J14), tandis que les souris susceptibles réagissent plus lors de la présentation de l'éponge imbibée d'alcool camphré (J7). À J28, lors de la présentation du contexte complet -boite, grille et éponge- on pourrait s'attendre à un effet cumulatif des deux objets et une réponse comportementale supérieure. Or les comportements de défense (*freezing* pour les résilientes et les animaux susceptibles immobiles et fuite pour les susceptibles fuyants) à J28 sont identiques à la réponse maximale observée les jours de présentation des objets dans un environnement sain et sûr. Sachant que la grille est liée directement à la sensation de douleur et de stress et que l'objet y est associé de manière conditionnée, **les souris résilientes seraient alors meilleur dans la**

discrimination entre les objets associés (grille et éponge) aux chocs électriques et leur niveau de prédiction.

Ainsi, toutes les souris exposées aux chocs électriques présentent des comportements de défense lors de l'exposition à des stimuli associés aux chocs électriques. Cependant, tandis que les souris susceptibles présentent un unique comportement de défense et identique entre un stimulus partiel ou complet, les souris résilientes présentent les deux comportements de défense et sont moins réactives dans le contexte partiel. **Les souris résilientes, bien que présentant un évitement pour les stimuli conditionnés, semblent présenter des mécanismes de défense plus flexibles que les souris susceptibles.** En perspectives, il serait intéressant de tester l'extinction de la mémoire aversive. En effet, il a été montré qu'après plus de 8 expositions aux indices de rappels, des rats exposés à un stress intense présentaient une extinction de la mémoire aversive associée à ces indices (Le Dorze and Gisquet-Verrier 2016). Nous pourrions présenter la grille ou l'éponge aux animaux, avec une exposition par jour sur plus de 8 jours et observer le temps d'extinction de la mémoire aversive. Nous supposons que les souris résilientes auront un temps d'extinction plus court que les souris susceptibles.

L'intégration des informations sensorielles seraient différentes entre les souris résilientes et susceptibles. Les souris résilientes pourraient présenter un contrôle cognitif du cortex préfrontal sur l'amygdale ce qui expliquerait l'absence de suractivation dans l'amygdale contrairement aux souris susceptibles. Cette hypothèse devra être testée en perspectives par l'analyse histochimique notamment dans le cortex préfrontal dont on sait qu'il est capable d'inhiber l'activité de l'amygdale. Si notre hypothèse est bonne, les souris résilientes devraient présenter un taux de cellules FOS positives supérieures dans le cortex préfrontal, et principalement dans le cortex infralimbique qui projettent vers l'amygdale le tronc cérébral, dont le substance grise périaqueducule, et l'hippocampe (tandis que le cortex prélimbique projette majoritairement vers le thalamus le cortex insulaire et les noyaux accumbens). Cependant, les souris résilientes et susceptibles immobiles présentent toutes deux des taux de *freezing* équivalents à J28 : cela pourrait-il refléter l'implication de circuits cérébraux différents ?

Les altérations comportementales aux stimuli neutres sont observables uniquement chez les souris susceptibles.

Bien que nous ayons obtenu un score composite sur la base des tests non associés aux chocs électriques, nous avons par la suite analysé chaque test indépendamment : labyrinthe en croix surélevé (comportement de type anxiété), *startle* (hyper vigilance) et néophobie. Les résultats mettent en évidence des différences comportementales au sein des animaux susceptibles. Les souris résilientes, ne présentant aucun comportement de défense dans un nouveau contexte ou face à la présentation d'un nouvel objet, ont le même profil comportemental que les souris contrôles dans le labyrinthe et présentent une habituation dans le *startle* : aucune généralisation d'un état comportement de type anxieux chez ces souris. En revanche, les souris susceptibles, immobiles et fuyants, présentent des profils en adéquations avec les tests associatifs. Les souris immobiles réagissent de manière passive dans le test de néophobie et présentent un comportement de type anxieux dans le labyrinthe en croix surélevé. De manière intéressante, elles présentent une diminution de l'amplitude de réponse dans le *startle*, tandis que leur latence de réponses diminue. Nous ne pouvons observer les animaux dans le caisson de contention du *startle* mais nous pouvons émettre l'hypothèse qu'il n'y a pas d'habituation des souris immobiles mais que la contention induit un mécanisme de défense de type passif dès la présentation d'un jet d'air qui pourrait s'apparenter à des comportements d'impuissance apprise observée lors de très longues sessions de chocs électriques (une heure ; *learned helplessness* (Bali and Jaggi 2015a). Les souris fuyantes quant à elle ne présentent pas de comportement de type anxieux dans le labyrinthe mais généralisent les mécanismes de défense de fuite et ne montrent aucune habituation à la fin de la session de *startle*. Les souris immobiles présentent plutôt un profil de comportement de type anxieux et passifs tandis que les souris fuyantes présentent une absence d'habituation de la réponse de sursaut suggérant une hyper vigilance accrue et des comportements proactifs de fuite. Pour conclure, la pertinence des analyses de profilage des souris exposées susceptibles par les tests conditionnés est ainsi confirmée par les tests non conditionnés.

B. Mise en évidence de profils d'activation cellulaire distincts entre phénotypes

Le locus coeruleus (LC) et le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (NPV) sont deux structures cérébrales clés dans la réponse physiologique de stress. Notre hypothèse était que ces deux structures présenteraient un taux d'activation cellulaire supérieur chez tous les animaux stressés. En effet, comme vu précédemment, toutes les souris ayant reçu les chocs électriques présentent des comportements de défense (freezing et/ou fuite), signe d'une réaction face à un stimulus considéré aversif pour l'animal.

Les résultats d'immunohistologie par fluorescence dirigée contre la protéine FOS révèlent que seuls les animaux exposés susceptibles (immobiles et fuyants) ont une augmentation de l'activation du NPV après réexposition au contexte des chocs électriques. Ce résultat est en adéquation avec les données de la littérature mettant en avant l'activation du NPV après une exposition à un agent stressant et ce quel que soit sa nature (Füzesi et al. 2016; X. Lin et al. 2018). Concernant les animaux résilients, l'augmentation du nombre de cellules FOS positives dans le NPV n'est pas significative sans toutefois avoir une explication à ce jour. De manière surprenante, nous n'avons trouvé aucune différence entre les souris exposées et les souris contrôle sur l'activation du LC. Il a pourtant été démontré que tout comme le NPV, le LC présente une augmentation de la décharge neuronale et une augmentation du nombre de cellules cFOS positive une heure post-stress (George et al. 2013; McDevitt et al. 2009). Il est aussi reconnu que les patients atteints de TSPT présentaient une hypernoradrenergie soutenue (Fenster et al. 2018; Kelmendi et al. 2016; Southwick et al. 1993). Nos résultats ne semblent donc pas cohérents avec la littérature. Cela peut s'expliquer de manière pratique : par une cinétique d'activation cellulaire différente entre le NPV et le LC. Ce noyau noradrénergique est connecté aux récepteurs sensoriels par l'intermédiaire du système autonome sympathique et présente une activité en phase avec les stimuli sensoriels. La décharge neuronale du LC serait alors plus rapide que celle des neurones du NPV. Le cerveau des animaux a été prélevé 90 minutes post-réexposition, la fenêtre de décharge aurait donc été dépassée. De plus, la décharge des neurones noradrénergiques pourrait être concentrée uniquement sur l'exposition au contexte aversif puis rapidement revenir à une activité basale après les cinq minutes d'exposition.

Les neurones du NPV pourraient quant à eux avoir une activité plus longue après la fin d'exposition au contexte aversif afin d'orchestrer la réponse hormonale de stress aboutissant à la décharge de corticostérone. Nous ne serions donc pas dans la fenêtre d'activation optimale de la protéine FOS dans le LC. L'hypothèse scientifique de la discordance de nos résultats avec la littérature est double. Les souris contrôles ont subi plus de 10 tests comportementaux. Étant une souche particulièrement sensible au stress, les souris contrôles non stressées peuvent avoir un niveau de stress augmenté après 1 mois de procédure expérimentale, ne permettant pas une discrimination suffisante avec les souris exposées aux chocs électriques. Deuxième hypothèse : nous regardons ici l'activation cellulaire après une réexposition au contexte de stress, sans aucune exposition électrique. La réponse de stress ici est donc conditionnée et non spontanée (à l'inverse du jour du stress). De plus, il a été montré que les afférences du LC sur l'amygdale et le cortex préfrontal avaient des effets opposés sur le comportement anxieux : les afférences amygdaliennes entraînent une augmentation des comportements de type stress tandis que les afférences du cortex préfrontal promeuvent l'activité exploratoire chez le rongeur (Borodovitsyna et al. 2020). Le LC serait alors activé aussi bien chez les souris contrôle que les souris exposées lors de la réexposition au contexte de stress, mais engendrerait des comportements différents. En effet, les souris exposées présentent une augmentation du nombre de cellules FOS+ dans l'amygdale et une augmentation des mécanismes de défense chez les souris exposées tandis que les souris contrôles non stressées ne présentent pas de comportements de défenses mais plutôt et un comportement exploratoire. Il serait intéressant d'analyser le nombre de cellules FOS+ dans le NPV et le LC ainsi que le cortex préfrontal le jour du stress et de comparer les valeurs avec J28 pour identifier s'il y a une absence d'augmentation de l'activité cellulaire dans ces noyaux chez les souris exposées ou une augmentation du taux d'activation (effet de la procédure) chez les souris contrôles.

Voulant mettre en avant des différences phénotypiques, nous nous sommes concentrés sur les structures impliquées à la fois dans la régulation des comportements de défense et la régulation émotionnelle chez le rongeur. Le circuit majeur commun de ces deux fonctions est le circuit cerveau limbique-tronc cérébral, et particulièrement le circuit amygdale-substance grise périaqueducal (AMG-PAG) (Venkatraman, Edlow, and Immordino-Yang 2017). Ces deux structures sont fortement impliquées dans les conditionnements aversifs et il a été montré que les afférences amygdaliennes sur la

PAG étaient organisées topographiquement en fonction des colonnes de la PAG (*cf. chapitre I-A.3.d*). Cependant les afférences et efférences de la PAG le long de l'axe antéropostérieur restent mal connues. C'est pourquoi nous avons regardé les taux d'activation cellulaire de la PAG le long de l'axe antéropostérieur, espacée d'environ 400 μm .

L'amygdale droite permet de dissocier les animaux résilients des animaux susceptibles, comme le montre l'augmentation de l'activation cellulaire de l'amygdale latéral et central latéral chez les souris susceptibles immobiles et fuyants et non chez les souris résilientes. Les résultats obtenus chez les souris susceptibles sont cohérents avec la littérature qui a montré aussi une augmentation du taux de cellule FOS+ dans l'amygdale centrale après un stress de contention ou de défaite sociale. Les données pour le noyau latéral sont plus contrastées car selon les recherches, la dissociation du noyau latéral et du basoantérieur (formant le complexe basolatéral) de l'amygdale est absente. Pourtant cette dissociation est nécessaire car le rôle des quatre noyaux principaux de l'amygdale dans l'acquisition, la consolidation et l'expression de la mémoire aversive est différente. Tandis que le noyau latéral, projetant sur les autres noyaux amygdaliens est la voie d'entrée des informations sensorielles, le noyau basoantérieur, via ses projections sur l'hippocampe et la PAG, est nécessaire dans la consolidation mnésique. L'amygdale centrale (constituée du noyau central latéral et central médial) joue un rôle clé dans la réponse comportementale d'un agent stressant, via ces efférences sur la substance grise périaqueducale (PAG).

A J28, lors de l'exposition des animaux au contexte complet de stress, les souris résilientes présentent un comportement de *freezing* de manière équivalente à celui des souris susceptibles immobiles. Pourtant, l'activation du noyau central latéral n'est observable uniquement pour les souris susceptibles immobiles. De plus, on observe une activation cellulaire de la PAG différente entre ces deux phénotypes. En effet, les souris résilientes ne présentent une activation cellulaire augmentée que pour la PAG ventrale postérieure, tandis que les souris susceptibles immobiles présentent une augmentation de l'activité cellulaire de la PAG ventrale postérieure et une diminution de l'activité de la PAG dorsale antérieure. Or les neurones de l'amygdale centrale sont exclusivement GABAergiques et ont des efférences inhibitrices sur la PAG. L'activation du noyau central latérale chez les souris immobiles, présentant majoritairement un comportement de *freezing*, seraient à l'origine de la diminution du nombre de cellules activées dans la PAG

dorsale antérieure. Ceci est cohérent car la PAG dorsal au *freezing* inné non associatif tandis que la PAG ventrale est associée au comportement de défense de type *freezing* conditionnée (Gozzi et al. 2010; E. J. Kim et al. 2013; Koutsikou et al. 2014; Shang et al. 2018; D. M. Vianna et al. 2001; D M L Vianna and Brandão 2003). Les souris résilientes et immobiles présenteraient alors toutes un *freezing* conditionnée reflété par l'activation de la PAG ventral postérieure. Cependant l'activation de la PAG ventrale antérieur semblent être négativement corrélée au pourcentage de *freezing* à J28 uniquement entre souris exposées susceptibles. En effet la corrélation des deux variables montre deux nuages de points dissociant les souris susceptibles immobiles et résilientes. La PAG est considérée comme le dernier nœud central avant l'exécution motrice des réponses de défense (Carli and Farabollini 2022). Cependant le manque de données convergentes entre les études lésionnelles ou de stimulations laisse supposer **d'une implication plus complexe de la PAG et de l'existence de voies neuronales secondaires nécessaire à l'expression différenciée des mécanismes de défense.**

Pour faire un résumé, les souris résilientes, présentant un comportement majoritairement passif (immobilité ou *freezing*), montrent une augmentation uniquement de la PAG ventrale, aussi bien en antérieure que postérieure sans présenter d'inhibition des autres structures de la PAG. Ce qui semble cohérent avec l'absence d'activation des neurones inhibiteurs du noyau central de l'amygdale. Les souris susceptibles immobiles quant à elles présentent aussi un comportement exclusivement de *freezing* et l'activation du noyau central de l'amygdale est associée à une inhibition de la PAG dorsale antérieure tandis que les souris susceptibles fuyantes présentant des comportements de défense proactif (fuites) montrent une association entre l'activation cellulaire et l'inhibition de la PAG dorsale postérieure.

La PAG et l'amygdale jouent un rôle majeur dans l'expression de la mémoire aversive. Le raffinement de l'analyse phénotypique des animaux exposés a permis de mettre en lumière un marqueur de résilience au sein de l'AMG et des profils d'activation de la PAG différents entre les trois phénotypes. L'observation d'un *freezing* malgré une absence d'activation du noyau central de l'amygdale et l'activation de la PAG ventrale antérieure et postérieure chez les résilientes appuie l'hypothèse de la présence d'une voie secondaire impliquée dans l'expression des comportements de défense chez les souris résilientes, ainsi que la possibilité d'un mécanisme de *freezing* différent des souris

immobiles (Marcus L Brandão et al. 2008; Roelofs 2017). Cette voie secondaire pourrait expliquer la bonne discrimination des souris entre les stimuli neutres de ceux représentant une menace. Des expériences complémentaires de stimulations optogénétiques de chaque voie neuronale permettraient de tester cette hypothèse. Nous avons émis l'hypothèse plutôt que le cortex infralimbique pourrait être un facteur de dissociation des souris résilientes et susceptibles dans l'émergence de comportements de freezing distincts entre les souris résilientes et les souris immobiles. Il serait alors intéressant d'activer/inhiber les neurones du cortex infralimbique projetant vers l'amygdale lors des réexpositions aux indices de rappels post-stress et d'observer les comportements spontanés de défense et l'activation cellulaires de l'amygdale et de la PAG à J28 lors de la réexposition au contexte. Les souris dont le cortex préfrontal a été stimulé devraient majoritairement être de phénotypes résilients tandis que les souris dont le cortex a été inhibé entre l'exposition et la réexposition au contexte devraient être de phénotypes susceptibles.

De plus, il a été montré que le cortex infralimbique activait le complexe basoantérieur de l'amygdale, tandis que le cortex prélimbique inhibait les neurones de l'amygdale centrale (Alexandra Kredlow et al. 2022; Felix-Ortiz et al. 2023; Guadagno et al. 2021). Cette action divergente des noyaux du cortex préfrontal est importante dans l'émergence des comportements addictifs. En effet, l'activation du cortex infralimbique stimule les comportements de peur et de recherche (*seeking*) tandis que l'action inhibitrice du cortex prélimbique sur l'amygdale empêche l'émergence de ces comportements (Lasseter et al. 2010; Moorman and Aston-Jones 2023; West et al. 2014). Or le noyau basoantérieur a des projections excitatrices vers les noyaux centraux, ajoutant un niveau de complexité. Les noyaux centraux sont constitués de noyaux promoteurs des comportements de peur et des noyaux inhibiteurs de ces comportements (Janak and Tye 2015). Il serait intéressant de mener des doubles marquages immunohistochimiques dirigés contre la protéine cFOS et les biomarqueurs de ces neurones (somatostatine et PKCdelta) afin de dissocier les deux types de neurones GABAergiques du noyau central et voir s'il y a des différences d'activation entre les souris résilientes et susceptibles, mais aussi au sein des susceptibles, entre les animaux immobiles et les animaux fuyants. Les souris résilientes devraient avoir un taux faible de cellules FOS+ dans le cortex infralimbique et un taux élevé de neurones inhibiteurs (PKCdelta positifs) des comportements de peur élevés dans le noyau central.

Les souris susceptibles immobiles devraient avoir un taux également bas de cellules FOS+ dans le cortex infralimbique et un taux élevé de neurones promoteurs (somatostatine positif) des comportements de peur activés dans l'amygdale centrale. Les souris fuyantes devraient avoir un taux de cellules cFOS+ élevé dans le cortex infralimbique et un taux de cellules inhibitrices/inhibitrice des comportements de peur plus élevé. Les neurones du noyau central permettent l'émergence des comportements de *freezing*. Mais ses projections vers la PAG entraînent l'émergence de comportement de *freezing* mais aussi de fuite. Pour mieux comprendre les schémas d'activation du *freezing* ou de la fuite selon la situation chez l'animal, il faudrait faire des stimulations optogénétiques d'activation/inhibition (1) le long de l'axe antéro-postérieur dans la PAG ventral et dorsal et (2) des projections spécifiques des neurones de l'amygdale centrale vers la PAG ventrale et dorsale chez le rongeur pour voir quelle action entraîne la manipulation optogénétique.

C. Des profils de sommeil distincts en fonction des phénotypes

Le rôle du sommeil dans le développement de la pathologie reste peu connu et l'émergence de la notion de sous-types de TSPT augmente le besoin de modéliser la pathologie en recherche préclinique de manière la plus translationnelle afin d'accéder à des soins plus personnalisés.

C.1. Données polysomnographiques : distinction des souris résilientes et susceptibles immobiles

Les premières analyses portent la majeure partie du temps sur les différents stades de sommeil sur des tranches horaires variable entre 1 et 12 heures, afin de dissocier phase active et inactive. Dans notre étude, les changements majeurs de sommeil sur des tranches horaires de 6 heures, entre une semaine avant (*baseline*) et 14 jours post-stress, ont été observés pour les animaux résilients. Les souris susceptibles présentent de légères modifications, qui semblent plus subtiles, avec tout de même des variations différentes et significatives entre les souris susceptibles immobiles et fuyantes. Ces données sont surprenantes par rapport aux données obtenues chez l'humain car nous nous attendions à un plus grand effet du stress sur l'architecture du sommeil des souris susceptibles sur le long terme.

C.1.a. Le sommeil diminue après un stress de forte intensité

Si on revient à une analyse plus basique de comparaison du temps total de sommeil sur 24 heures d'enregistrements avant le stress et 14 jours après, on peut voir que les souris exposées susceptibles présentent une diminution du temps total de sommeil, avec une plus grande perte de sommeil chez les souris exposées susceptibles (Res, -1H9min ; Frz, -1H22min et Esc, -1H25min en moyenne). Ce qui n'est pas le cas des souris contrôles non stressées qui ne présentent qu'une diminution moyenne de 5 minutes. Cette diminution du temps de sommeil est en adéquation avec les résultats obtenus avec le même modèle chez Philbert et ses collègues (Philbert et al. 2011; Polta et al. 2013; Siegmund and Wotjak 2007). Cependant, quant à eux, ils observent cette diminution sur les 6 heures suivant l'exposition à l'objet associé aux chocs électriques. Même si les protocoles employés sont identiques le jour du stress (2 chocs électriques de 1.6 mA, 2 sec, à ZT0) et le jour de l'enregistrement (exposition à un objet associé au stress pendant 5 min à ZT0) il existe un paramètre dans notre modèle qui pourrait expliquer cette différence. L'objet choisi par Philbert à J14 est un prisme en plastique qui était présent le jour du stress. Cet objet est présenté à l'animal à J7, J14 J21 puis J28, juste avant les enregistrements de sommeil. Chaque temps d'intérêt est représenté par un groupe de souris différents. Ils justifient ce choix pour éviter toute habituation de l'animal. Or il a été montré que la réexposition entre 2 et 8 fois au même objet associé au stress accentuait les altérations de comportement de type anxiété et l'hyper vigilance (Le Dorze and Gisquet-Verrier 2016; Inda, Muravieva, and Alberini 2011; Korem and Akirav 2014; Olson et al. 2011; Pynoos et al. 1996). De plus, chaque groupe est représenté par entre 2 et 5 animaux. Notre modèle est basé sur une cinétique avec chaque animal (entre 5 et 11 animaux par groupes) présent tout au long de la procédure, donc avec plusieurs présentations des objets (éponge, et grille 4 fois chacune sur 28 jours). Nous pensions que la grille, par laquelle les chocs électriques étaient délivrés, était plus aversive que l'éponge. C'est pourquoi nous avons choisi de faire la réexposition avec l'éponge en premier (J7) puis la grille (J14). Cependant, quand on regarde les taux de comportement de *freezing* et de fuites des souris susceptibles, on s'aperçoit que la plus grande majorité des animaux réagissent plus à l'éponge qu'à la grille. Cela pourrait ainsi expliquer la subtilité des changements de sommeil observés chez les animaux susceptibles (augmentation du sommeil lent de stade 1 (SL 1) chez les

animaux immobiles et une augmentation des transitions mutuelles entre SL 2 et SL 3 à J14) et des souris résilientes.

Polta et ses collègues eux aussi observe le sommeil des souris d'après le même modèle de Wotjak (2x1.5 mA, 2 sec ; (Philbert et al. 2011; Polta et al. 2013; Siegmund and Wotjak 2007) mais sans présence d'indice de rappels et sans distinction d'animaux résilient ni susceptibles chez les animaux stressés. Leur analyse se fait 55 jours post-stress sur des périodes de 6 heures. Ils observent que les souris exposées présentent une augmentation du temps passé en sommeil paradoxal durant les dernières 6 heures d'enregistrement. Il faut noter une particularité, cette étude. Les animaux sont en cycle inversé : la session de stress est faite sur les 3 premières heures de phase active de l'animal alors qu'elle a été réalisée au début de la phase inactive dans notre étude. Il est donc plus compliqué de faire de comparaison avec notre protocole. Cependant il est intéressant de noter qu'il semble y avoir un impact du cycle nyctéméral sur la réponse de stress et sur l'effet du stress sur le sommeil à long terme. L'équipe de Polta ne fait pas de distinction résilient/susceptible mais la grande variabilité interindividuelle de sommeil, et la prévalence non nulle de résilience obtenue dans les modèles précliniques de TSPT tendent à supposer qu'ils existent dans leur modèle des animaux résilients qui pourraient influencer les résultats de sommeil.

C.1.b. Les souris susceptibles immobiles : un profil de sommeil prédictif d'un phénotype de type dépressifs ?

Bien que l'effet du stress sur le sommeil des animaux susceptibles ne sont pas aussi drastiques de ceux observés chez l'humain, nos données polysomnographiques chez les animaux susceptibles immobiles sont en adéquation avec certaines données de la littérature. En effet les souris immobiles présentent une diminution du temps total de sommeil 14 jours post-stress comparativement à la Baseline mais surtout elles montrent une augmentation du pourcentage de temps passé en SL 1, principalement influencée par une augmentation du nombre d'épisode. Ces résultats sont identiques à ceux obtenus 30 jours post-stress chez le rat, en utilisant le même algorithme de scoring (Claverie et al. 2023). Dans ce modèle de défaite sociale, l'augmentation du temps passé en SL 1 (avec une augmentation du nombre d'épisode) sur 24 heures d'enregistrement est un facteur tardif de vulnérabilité... à la dépression. Cette homologie est un argument supplémentaire suggérant un potentiel phénotype dépressif à long terme chez les

animaux immobiles. Normalement l'augmentation du temps passé en sommeil paradoxal est caractéristique d'un état dépressif, aussi bien chez l'animal que l'humain. Cependant cette augmentation de ce stade sommeil est observable quand le phénotype comportemental caractéristique de l'état de type dépressif est pleinement exprimé (Steiger and Kimura 2010). Bien que nous n'ayant pas testé toutes les caractéristiques comportementales de type dépressif, aucune des souris testées ne présentaient de dégradation de la qualité de leur nid ou de signe de mauvaise toilette (*splash test*; données non montrées). D'après leur comportement passif et anxieux, l'isolement de souris et le profil de leur sommeil, nous pouvons émettre l'hypothèse que nos animaux présentent toutes les caractéristiques comportementales de type TSPT mais qu'elles pourraient exprimer un second phénotype comportemental de type dépressif ultérieurement à 28 jours post-stress. Chez l'humain, 40 à 55% des patients atteintes de TSPT présentent des symptômes dépressifs. Les symptômes du TSPT pourraient être des facteurs précipitant de l'émergence des symptômes dépressifs.

C.1.c. Le profil de sommeil des souris résilientes reflète une adaptation du sommeil induite par le stress intense.

Comme mentionné précédemment, les symptômes de type dépressif sont concomitants avec une augmentation du temps de sommeil paradoxal (Cheeta et al. 1997; Grønli et al. 2004). Dans notre étude, ce sont les souris résilientes qui montrent une augmentation du sommeil paradoxal. Ces données sont contraires aux résultats obtenus pour des souris 15 jours après une défaite sociale ou un stress de contention, dont les souris susceptibles présentent alors dans ces cas une augmentation du temps de sommeil paradoxal (F. Henderson et al. 2017; Peter Meerlo et al. 2001; Polta et al. 2013; Wells et al. 2017). Nos souris ne présentent pas de symptômes de type dépressif, ni de symptômes de généralisation de l'anxiété (score composite équivalent à celui des souris contrôles). En revanche, Bush et ses collègues ont montré que les souris résilientes à la défaite sociale présentaient une augmentation du temps de sommeil lent sur 24 heures, mais aussi une augmentation du temps de sommeil paradoxal (Bush et al. 2022). Douze jours après la session de défaite sociale Il conclue que le sommeil lent est déterminant dans la résilience après un stress de défaite social. Dans notre modèle, les souris résilientes présentent une augmentation du sommeil paradoxal sur les 24 heures

d'enregistrement de sommeil 14 jours post stress, qui est couplé à une réduction du temps de sommeil lent de phase 2 (SL 2).

Cependant, il a été montré que le sommeil paradoxal était nécessaire à la consolidation de la mémoire aversive, à son extinction, mais aussi à la consolidation de l'apprentissage sain et sûr (M. M. Menz et al. 2013; Mareike M. Menz, Rihm, and Bcüche 2016; Rasch and Born 2013; V. I. Spoormaker et al. 2014). De plus, le sommeil paradoxal joue aussi un rôle important dans la régulation émotionnelle (Goldstein and Walker 2014; Murkar and De Koninck 2018; Vandekerckhove and Wang 2018). Dans notre protocole, les souris sont exposées en début de phase inactive à la grille. Bien que l'extinction de la mémoire aversive du contexte n'ait pas été testée, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'augmentation du sommeil paradoxal pourrait faciliter l'apprentissage de la nouvelle association grille-contexte sain et sûr de la cage d'enregistrement (les animaux sont tous calmes avant l'exposition, données non montrées) tout en réduisant la réactivité émotionnelle face à cet objet lors des prochaines réexpositions. Cela pourrait aussi expliquer pourquoi les souris résilientes ne présentent pas de comportement de défense face à un stimuli nouveau et neutre, qu'il soit sensoriel ou contextuel. Les souris exposées discriminent correctement les éléments neutres aux éléments associés aux chocs électriques. De façon pertinente pour expliquer nos données, il a été montré chez le rat, que l'augmentation de sommeil paradoxal après une session d'extinction de peur contextuelle faciliterait la consolidation de la mémoire d'extinction (Datta and O'Malley 2013) et que l'augmentation du temps de sommeil en sommeil paradoxal en seconde partie de nuit promeut la discrimination entre les stimuli neutre et aversifs chez l'humain (Mareike M. Menz, Rihm, and Bcüche 2016).

Les données neurobiologiques ont montré qu'après la réexposition au contexte de peur, les souris résilientes montraient un haut taux de comportement de défense passif élevé mais ne présentaient pas d'augmentation de l'activité du noyau central de droite. Ce noyau est activé par le noyaux basoantérieur (Janak and Tye 2015; LeDoux 2000). Il a été montré que l'inhibition des neurones glutamatergiques de ce dernier (empêchant ainsi l'activation du noyau central) entraînait une augmentation du temps passé en sommeil paradoxal (Machida et al. 2017). Ce qui est d'autant plus intéressant, est que cette inhibition n'altère pas le *freezing* induit par le stimulus stressant. Ce qui expliquerait, en partie pourquoi les souris résilientes présentent un comportement de

défense en présence de l'objet conditionné, même sans activation du noyau central et une augmentation du sommeil paradoxal.

Les données polysomnographiques de sommeil des souris résilientes sont similaires à celles obtenues chez les souris recevant un choc électrique en condition évitable (Machida et al. 2013; Sanford et al. 2010). La réponse de stress est complexe car elle se compose de réponses cognitives, émotionnelles et neurobiologiques intriquées, augmentant la variabilité interindividuelle de la réponse comportementale finale, même pour un même type d'agent stressant (Kalmbach, Anderson, and Drake 2018; Selye 1950, 1985; Shanks and Anisman 1988). La perception de la composante aversive et néfaste étant unique à chacun, nous pouvons nous demander si les souris résilientes ne se distinguent pas des souris susceptibles par leur perception de l'agent stressant ou du moins possèdent un seuil de résistance plus élevé. Les seuils de nociception aux chocs électriques ont été réalisés avant l'exposition aux chocs de forte intensité et n'ont pas mis en évidence de différences entre animaux (données non montrées).

C.1.d. Cas des animaux susceptibles fuyants

Malgré une forte réponse de défense durant la réexposition à la grille et une diminution du temps de sommeil entre la Baseline et 14 jours post-stress, les souris fuyantes, ne présentent aucune modification de l'architecture macroscopique du sommeil. Cependant, la force de notre analyse réside dans l'obtention des données de transitions et spectrales des animaux, permettant ainsi de regarder la qualité du sommeil apportant ainsi des données complémentaires aux modèles de Wotjak et Polta.

C.2. Données qualitatives du sommeil : distinction des souris résilientes et susceptibles fuyantes.

C.2.a. Les transitions, marqueurs spécifiques de la qualité du sommeil des souris fuyantes ?

Les données des transitions de stades de vigilances sont données en pourcentages de l'ensemble des transitions. Les souris contrôles, résilientes et susceptibles immobiles ne présentent pas de changement significatif de transition. En revanche, les données de transitions des souris susceptibles fuyantes montrent que la grande majorité des transitions, soit plus de 42% de la totalité des transitions, sont allouées aux transitions entre le SL 2 et le SL 3 (contre environ 20% pour les autres phénotypes). Bien qu'aucune significativité dans les données polysomnographiques ne soit observée, cela pourrait suggérer une instabilité des états de sommeil lent et/ou un maintien en sommeil lent profond.

C.2.b. L'analyse spectrale et hypothèses neurobiologiques

Les analyses des fréquences des oscillations spécifiques des états de vigilances révèlent un changement majoritaire pour les souris résilientes. En effet les souris résilientes présentent une augmentation de la fréquence des oscillations β sur 24 heures et ce dans tous les états de sommeil. Ces données semblent dans un premier temps contradictoire avec la littérature chez l'homme, affirmant que l'amplitude des oscillations β est associée à un déficit de rappel après une extinction de la mémoire aversive (Denis et al. 2023). De plus, la présence d'oscillations β pendant le sommeil est un marqueur d'un hyperéveil cortical et d'un sommeil perturbé (Denis et al. 2023). Chez les patients atteints de TSPT, il a été observé une augmentation de la puissance des oscillations β (Boer et al. 2020). Cependant la plupart des données chez l'humain compare des patients TSPT à des individus sains, n'ayant pas vécu d'évènement traumatique. Des recherches comparatives plus récentes entre des individus TSPT et des individus ayant subi un traumatisme mais ne présentant aucun symptôme de la pathologie, n'ont mis en évidence aucune différence significative sur la puissance des oscillations β . De façon intéressante par rapport à nos résultats, une étude sur un large panel de patient a montré une corrélation négative entre la puissance des oscillations β et la sévérité des symptômes du TSPT (Popescu et al. 2020).

Chez l'animal, l'augmentation de la puissance β dans le sommeil lent est cohérente avec les analyses spectrales du sommeil des souris susceptibles après une défaite sociale (F. Henderson et al. 2017) ou après une exposition à une odeur de prédateur (R. Sharma, Sahota, and Thakkar 2018) mais aucune différence spectrale durant le sommeil n'a été trouvée entre les rats vulnérables et non vulnérables après une défaite sociale (Claverie et al. 2023). Cependant, l'augmentation des oscillations β est un marqueur de résilience chez les souris de notre étude, celle-ci est aussi retrouvée chez les souris susceptibles à la défaite sociale. Dans ce modèle, le critère de résilience est d'ailleurs attribué à une augmentation des oscillations θ et α dans le sommeil lent (F. Henderson et al. 2017).

La question se pose alors du rôle des oscillations β dans la pathologie. Il faut aller regarder les oscillations β dans les états de vigilances de manière indépendante de manière globale avec les données des autres amplitudes oscillatoires. Les oscillations β dans le sommeil lent sont associées avec le retraitement des informations mnésiques (Boer et al. 2020), avec notamment une interaction fonctionnelle au sein du cortex chez le singe (Van Quyen et al. 2016). Plusieurs études supplémentaires ont suggéré de manière théorique et expérimentale que les oscillations β sont générées par des processus inhibiteurs (Van Quyen et al. 2016). Le cortex et particulièrement le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur sont impliqués dans la détection des erreurs et la régulation émotionnelle (Orr and Hester 2012; Rolls 2019; Shen et al. 2015; D. Swick and Turken 2002). Il a été montré chez l'humain que des oscillations β étaient présentes dans ces deux structures pendant le sommeil paradoxal (Vijayan et al. 2017). Nos électrodes ne permettent pas de préciser les sources cérébrales des oscillations mais nous pouvons émettre des hypothèses. En effet la présence d'onde β durant le sommeil paradoxal des souris, après exposition à un indice de rappel, et au sein du cortex préfrontal et du cortex cingulaire antérieur pourraient fortement expliquer la bonne discrimination de la valence des stimuli des souris résilientes. De plus le cortex préfrontal exerce un contrôle négatif sur l'amygdale et l'hippocampe, tous deux impliqués dans l'acquisition et la consolidation de la mémoire émotionnelle et contextuelle (respectivement). Nous pensons plus tôt qu'il existait un autre circuit qui pourrait expliquer la présence de freezing mais sans l'activation du noyau central de l'amygdale. Il a été montré qu'un rat pouvait montrer un comportement de *freezing* en observant un congénère soumis à des chocs électriques grâce à l'activation du thalamus

médiodorsal par le cortex cingulaire (Zheng et al. 2020). Nous pouvons nous demander si le *freezing* des souris résilientes étaient induit par ce réseau. Pour le tester, des inhibitions des projections du cortex cingulaire antérieur vers le thalamus médiodorsal ou des lésions du thalamus médiodorsal permettrait de voir si le *freezing* est absent chez les souris résilientes le jours de la réexposition au contexte.

De plus, l'activité noradrénergique est différente durant les stades de sommeil, avec une décharge noradrénergique durant l'éveil et le sommeil lent mais une absence totale de décharge durant le sommeil paradoxal. En se basant sur l'hypothèse de rééquilibration du sommeil paradoxal de Goldstein et Walker (Goldstein and Walker 2014), la diminution de la décharge de noradrénaline durant le sommeil paradoxal entraînent l'activation des récepteurs $\alpha 1$ adrénergiques des neurones du CPF qui vient alors exercer son contrôle négatif sur l'amygdale, permettant ainsi une réduction de réponse émotionnelle durant l'éveil. Cette théorie accentue l'hypothèse du rôle protecteur du sommeil paradoxal chez les souris résilientes contre l'émergence d'une généralisation de la peur, caractérisée par un déficit d'extinction de la peur conditionnée et du nouvel apprentissage dans un contexte sain et sûr.

Les résultats de la thèse sont principalement des résultats de corrélation entre les altérations comportementales de type TSPT et les altérations de sommeil. Afin de mettre en évidence le rôle causal du sommeil paradoxal dans la résilience au développement du TSPT, des manipulations optogénétiques des neurones promoteurs du sommeil paradoxal du tegmentum latérodorsal et pontin avant l'exposition aux chocs électriques et pendant les 15 jours post-stress permettraient de répondre à cette hypothèse. En effet, si notre hypothèse est la bonne, l'augmentation du sommeil paradoxal avant l'exposition augmenterait la vulnérabilité de développement des altérations comportementales, tandis que l'augmentation du sommeil paradoxal après l'exposition aux chocs électriques protégerait les animaux et la proportion de souris résilientes devrait augmenter. Une fois ceci validé, nous pourrions passer à une méthode plus éthologique avec une stimulation rythmique du système vestibulaire par le balancement des animaux à une certaine fréquence/vitesse qui permet d'augmenter le temps de sommeil paradoxal (Kompotis et al. 2019). Ceci pourrait ensuite être transposé à l'homme comme traitement préventif contre l'apparition des autres symptômes du trouble de stress post-traumatique après un traumatisme.

Le stress intense a un effet sur le sommeil de toutes les souris exposées. Tandis que les souris susceptibles immobiles présentent des altérations de la macroarchitecture (quantitatif) du sommeil, avec une augmentation du temps de sommeil lent de stade 1, les souris fuyantes présentent une altération qualitative du sommeil marqué par une augmentation des transitions réciproques entre le SL 2 et le SL 3 qui ne peut être corrélée aux données polysomnographiques. Les résultats les plus remarquables sont sur les changements opérées chez les souris résilientes qui présentent une réorganisation adaptative de la macroarchitecture et la microarchitecture du sommeil centrée sur le sommeil paradoxal et les oscillations β . Le rôle du sommeil paradoxal semble dépendant du temps, avec un effet protecteur après l'évènement traumatique mais un rôle délétère s'il est élevé avant l'exposition à un stress de forte intensité. Les différents profils de sommeil reflètent des traitements de l'information post-réexposition à un indice de rappel différents entre les 3 phénotypes exposés. Les profils hypnogènes et comportementaux des souris résilientes suggèrent une potentialisation à long terme de la trace mnésique avec une diminution de la composante émotionnelle grâce au rebond de sommeil paradoxal. Les profils des souris susceptibles, présentant une forte activité amygdalienne 28 jours post-stress et des altérations mineures du sommeil, suggèrent une potentialisation de trace mnésique sans diminution de la composante émotionnelle à cause de l'absence de rebond de sommeil paradoxal. Ces hypothèses devront être testées en manipulant le sommeil paradoxal et voire si on modifie l'index de sévérité des comportements de type TSPT des animaux.

REFERENCES

- Al Abed, Alice Shaam, Eva Gunnel Ducourneau, Chloé Bouarab, Azza Sellami, Aline Marighetto, and Aline Desmedt. 2020. "Preventing and Treating PTSD-like Memory by Trauma Contextualization." *Nature Communications* 11(1). doi:10.1038/s41467-020-18002-w.
- Acevedo, Bianca P, Arthur Aron, Helen E Fisher, and Lucy L Brown. 2012. "Neural Correlates of Long-Term Intense Romantic Love." *Social cognitive and affective neuroscience* 7(2): 145–59. doi:10.1093/scan/nsq092.
- Acheson, Dean T., Brian Kwan, Adam X. Maihofer, Victoria B. Risbrough, Caroline M. Nievergelt, Jacob W. Clark, Xin M. Tu, Michael R. Irwin, and Dewleen G. Baker. 2019. "Sleep Disturbance at Pre-Deployment Is a Significant Predictor of Post-Deployment Re-Experiencing Symptoms." *European Journal of Psychotraumatology* 10(1). doi:10.1080/20008198.2019.1679964.
- Acierno, Ron. et al. 2010. "VA / DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR MANAGEMENT OF POST-TRAUMATIC STRESS." *Department of Veterans Affairs Department of Defense*.
- Ackermann, Sandra, and Björn Rasch. 2014. "Differential Effects of Non-REM and REM Sleep on Memory Consolidation?" *Current Neurology and Neuroscience Reports* 14(2). doi:10.1007/s11910-013-0430-8.
- Aguilera, Greti, and Ying Liu. 2012. "The Molecular Physiology of CRH Neurons." *Frontiers in neuroendocrinology* 33(1): 67–84. doi:10.1016/j.yfrne.2011.08.002.
- Ahmed, Minhal, Ivo Cerda, and Molly Maloof. 2023. "Breaking the Vicious Cycle: The Interplay between Loneliness, Metabolic Illness, and Mental Health." *Frontiers in Psychiatry* 14. doi:10.3389/fpsy.2023.1134865.
- Alam, Md Aftab, Andrey Kostin, Jerome Siegel, Dennis McGinty, Ronald Szymusiak, and Md Noor Alam. 2018. "Characteristics of Sleep-Active Neurons in the Medullary Parafacial Zone in Rats." *Sleep* 41(10). doi:10.1093/sleep/zsy130.
- Alarcon, Louis H, Anne Germain, Amy S Clontz, Eileen Roach, Dederia H Nicholas, Mazen S Zenati, Andrew B Peitzman, and Jason L Sperry. 2012. "Predictors of Acute Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Following Civilian Trauma: Highest

- Incidence and Severity of Symptoms after Assault." *The journal of trauma and acute care surgery* 72(3): 627–29. doi:10.1097/TA.0b013e31824416aa.
- Albrechet-Souza, Lucas, and Nicholas W. Gilpin. 2019. "The Predator Odor Avoidance Model of Post-Traumatic Stress Disorder in Rats." *Behavioural Pharmacology* 30(2and3-SpecialIssue): 105–14. doi:10.1097/FBP.0000000000000460.
- Alexandra Kredlow, M., Robert J. Fenster, Emma S. Laurent, Kerry J. Ressler, and Elizabeth A. Phelps. 2022. "Prefrontal Cortex, Amygdala, and Threat Processing: Implications for PTSD." *Neuropsychopharmacology* 47(1): 247–59. doi:10.1038/s41386-021-01155-7.
- American Psychiatric Association. 2013. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Ed." *American Psychiatric Publishing*.
- An, Shuming, Jiayue Wang, Xuliang Zhang, Yanhong Duan, Yiqiong Xu, Junyan Lv, Dasheng Wang, et al. 2021. "ACaMKII in the Lateral Amygdala Mediates PTSD-Like Behaviors and NMDAR-Dependent LTD." *Neurobiology of Stress* 15: 100359. doi:10.1016/J.YNSTR.2021.100359.
- Anaclet, Christelle, Loris Ferrari, Elda Arrigoni, Caroline E Bass, Clifford B Saper, Jun Lu, and Patrick M Fuller. 2014. "The GABAergic Parafacial Zone Is a Medullary Slow Wave Sleep-Promoting Center." *Nature neuroscience* 17(9): 1217–24. doi:10.1038/nn.3789.
- Anaclet, Christelle, Jian-Sheng Lin, Ramalingam Vetrivelan, Martina Krenzer, Linh Vong, Patrick M. Fuller, and Jun Lu. 2012. "Identification and Characterization of a Sleep-Active Cell Group in the Rostral Medullary Brainstem." *The Journal of Neuroscience* 32(50): 17970–76. doi:10.1523/JNEUROSCI.0620-12.2012.
- Anastasiades, Paul G, and Adam G Carter. 2021. "Circuit Organization of the Rodent Medial Prefrontal Cortex." *Trends in neurosciences* 44(7): 550–63. doi:10.1016/j.tins.2021.03.006.
- Angelakis, Samantha, and Reginald D.V. Nixon. 2015. "The Comorbidity of PTSD and MDD: Implications for Clinical Practice and Future Research." *Behaviour Change* 32(1): 1–25. doi:10.1017/bec.2014.26.

- Ardi, Ziv, Gilad Ritov, Morgan Lucas, and Gal Richter-Levin. 2014. "The Effects of a Reminder of Underwater Trauma on Behaviour and Memory-Related Mechanisms in the Rat Dentate Gyrus." *The international journal of neuropsychopharmacology* 17(4): 571–80. doi:10.1017/S1461145713001272.
- Ashton, Jennifer E, Marcus O Harrington, Diane Langthorne, Hong-Viet V Ngo, and Scott A Cairney. 2020. "Sleep Deprivation Induces Fragmented Memory Loss." *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 27(4): 130–35. doi:10.1101/lm.050757.119.
- Asnis, Gregory M, Shari R Kohn, Margaret Henderson, and Nicole L Brown. 2004. "SSRIs versus Non-SSRIs in Post-Traumatic Stress Disorder: An Update with Recommendations." *Drugs* 64(4): 383–404. doi:10.2165/00003495-200464040-00004.
- Atchley, Rachel, and Carter Bedford. 2021. "Dissociative Symptoms In Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review." *Journal of trauma & dissociation : the official journal of the International Society for the Study of Dissociation (ISSD)* 22(1): 69–88. doi:10.1080/15299732.2020.1760410.
- Atwoli, Lukoye, Dan J. Stein, Karestan C. Koenen, and Katie A. McLaughlin. 2015. "Epidemiology of Posttraumatic Stress Disorder: Prevalence, Correlates and Consequences." *Current Opinion in Psychiatry* 28(4): 307–11. doi:10.1097/YCO.0000000000000167.
- Averill, Lynnette A., Prerana Purohit, Christopher L. Averill, Markus A. Boesl, John H. Krystal, and Chadi G. Abdallah. 2017. "Glutamate Dysregulation and Glutamatergic Therapeutics for PTSD: Evidence from Human Studies." *Neuroscience Letters* 649: 147–55. doi:10.1016/j.neulet.2016.11.064.
- Babaev, Olga, Carolina Piletti Chatain, and Dilja Krueger-Burg. 2018. "Inhibition in the Amygdala Anxiety Circuitry." *Experimental and Molecular Medicine* 50(4). doi:10.1038/s12276-018-0063-8.
- Babson, Kimberly, Matthew Feldner, Christal Badour, Casey Trainor, Heidemarie Blumenthal, Natalie Sachs-Ericsson, and Norman Schmidt. 2011. "Posttraumatic Stress and Sleep: Differential Relations across Types of Symptoms and Sleep

- Problems.” *Journal of Anxiety Disorders* 25(5): 706–13. doi:10.1016/j.janxdis.2011.03.007.
- Balaji, Nihal K, P S Murthy, D Naveen Kumar, and Suprakash Chaudhury. 2019. “Perceived Stress, Anxiety, and Coping States in Medical and Engineering Students during Examinations.” *Industrial psychiatry journal* 28(1): 86–97. doi:10.4103/ipj.ipj_70_18.
- Bali, Anjana, and Amteshwar Singh Jaggi. 2015a. “Electric Foot Shock Stress: A Useful Tool in Neuropsychiatric Studies.” *Reviews in the neurosciences* 26(6): 655–77. doi:10.1515/revneuro-2015-0015.
- Bali, Anjana, and Amteshwar Singh Jaggi. 2015b. “Investigations in Foot Shock Stress of Variable Intensity in Mice: Adaptation and Role of Angiotensin II.” *European Journal of Pharmacology* 761: 86–94. doi:10.1016/j.ejphar.2015.04.037.
- Bali, Anjana, Nirmal Singh, and Amteshwar Singh Jaggi. 2013. “Investigations into Mild Electric Foot Shock Stress-Induced Cognitive Enhancement: Possible Role of Angiotensin Neuropeptides.” *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS* 14(3): 197–203. doi:10.1177/1470320312456579.
- Bangasser, Debbie A., and Tracey J. Shors. 2008. “The Bed Nucleus of the Stria Terminalis Modulates Learning after Stress in Masculinized but Not Cycling Females.” *Journal of Neuroscience* 28(25): 6383–87. doi:10.1523/JNEUROSCI.0831-08.2008.
- Bangasser, Debra A, and Amelia Cuarenta. 2021. “Sex Differences in Anxiety and Depression: Circuits and Mechanisms.” *Nature reviews. Neuroscience* 22(11): 674–84. doi:10.1038/s41583-021-00513-0.
- Baykan, Hayriye, Özgür Baykan, Onur Durmaz, Hayrettin Kara, Adnan Adil Hişmioğullari, and Tunay Karlidere. 2019. “Plasma Neuropeptide-S Levels in Populations Diagnosed with Generalized Anxiety Disorder: A Controlled Study.” *Noropsikiyatri Arsivi* 56(1): 52–56. doi:10.29399/npa.22907.
- Belzung, Catherine, and Maël Lemoine. 2011. “Criteria of Validity for Animal Models of Psychiatric Disorders: Focus on Anxiety Disorders and Depression.” *Biology of Mood & Anxiety Disorders* 1(1): 9. doi:10.1186/2045-5380-1-9.

- Benarroch, Eduardo E. 2018. "Locus Coeruleus." *Cell and Tissue Research* 373(1): 221–32. doi:10.1007/s00441-017-2649-1.
- Benfer, Natasha, Mary Katherine Howell, Alicia Lucksted, Erin G. Romero, and Amy L. Drapalski. 2023. "Self-Stigma and PTSD: Conceptualization and Implications for Research and Treatment." *Psychiatric Services*: 1–3. doi:10.1176/appi.ps.20220397.
- Benjet, C, E Bromet, E G Karam, R C Kessler, K A McLaughlin, A M Ruscio, V Shahly, et al. 2016. "The Epidemiology of Traumatic Event Exposure Worldwide: Results from the World Mental Health Survey Consortium." *Psychological medicine* 46(2): 327–43. doi:10.1017/S0033291715001981.
- Bergstrom, Hadley C., Craig G. McDonald, Smita Dey, Haying Tang, Reed G. Selwyn, and Luke R. Johnson. 2013. "The Structure of Pavlovian Fear Conditioning in the Amygdala." *Brain Structure and Function* 218(6): 1569–89. doi:10.1007/s00429-012-0478-2.
- Bergstrom, Hadley C., Craig G. McDonald, and Luke R. Johnson. 2011. "Pavlovian Fear Conditioning Activates a Common Pattern of Neurons in the Lateral Amygdala of Individual Brains." *PLoS ONE* 6(1). doi:10.1371/journal.pone.0015698.
- Berntsen, Dorthe, and David C Rubin. 2014. "Involuntary Memories and Dissociative Amnesia: Assessing Key Assumptions in PTSD Research." *Clinical psychological science: a journal of the Association for Psychological Science* 2(2): 174–86. doi:10.1177/2167702613496241.
- Besedovsky, L, T Lange, and M Haack. 2019. "The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease." *Physiol Rev* 99: 1325–80. doi:10.1152/physrev.
- Birch, Jasmine N., and William M. Vanderheyden. 2022. "The Molecular Relationship between Stress and Insomnia." *Advanced Biology* 6(11). doi:10.1002/adbi.202101203.
- Bjorness, Theresa E, and Robert W Greene. 2021. "Interaction between Cocaine Use and Sleep Behavior: A Comprehensive Review of Cocaine's Disrupting Influence on Sleep Behavior and Sleep Disruptions Influence on Reward Seeking." *Pharmacol Biochem Behav* 206. doi:10.1016/j.pbb.2021.173194.Interaction.

- Blair, H. T., G. E. Schafe, E. P. Bauer, S. M. Rodrigues, and Joseph E. LeDoux. 2001. "Synaptic Plasticity in the Lateral Amygdala: A Cellular Hypothesis of Fear Conditioning." *Learning and Memory* 8(5): 229–42. doi:10.1101/LM.30901.
- Blair, R Shelby, Gillian M Acca, Barbara Tsao, Naomi Stevens, Stephen Maren, and Naomi Nagaya. 2022. "Estrous Cycle Contributes to State-Dependent Contextual Fear in Female Rats." *Psychoneuroendocrinology* 141: 105776. doi:https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105776.
- Blanchard, Robert J, Mark A Hebert, Pier Ferrari, Paola Palanza, Rayson Figueira, D Caroline Blanchard, Stefano Parmigiani, et al. 1998. *Defensive Behaviors in Wild and Laboratory (Swiss) Mice: The Mouse Defense Test Battery*.
- Boer, M D De, M. J. Nijdam, R. A. Jongedijk, K. A. Bangel, M. Olff, W. F. Hofman, Lucia M. Talamini, et al. 2020. "The Spectral Fingerprint of Sleep Problems in Posttraumatic Stress Disorder." *Sleep* 43(4): 1–9. doi:10.1093/sleep/zsz269.
- Bonapersona, Valeria, Heike Schuler, Ruth Damsteegt, Youri Adolfs, R Jeroen Pasterkamp, Martijn P van den Heuvel, Marian Joëls, and R Angela Sarabdjitsingh. 2022. "The Mouse Brain after Foot Shock in Four Dimensions: Temporal Dynamics at a Single-Cell Resolution." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 119(8): e2114002119. doi:10.1073/pnas.2114002119.
- Bonnet, Michael H, and Donna L Arand. 2003. "Clinical Effects of Sleep Fragmentation versus Sleep Deprivation." *Sleep medicine reviews* 7(4): 297–310. doi:10.1053/smrv.2001.0245.
- Borodovitsyna, Olga, Brenna C. Duffy, Anthony E. Pickering, and Daniel J. Chandler. 2020. "Anatomically and Functionally Distinct Locus Coeruleus Efferents Mediate Opposing Effects on Anxiety-like Behavior." *Neurobiology of Stress* 13(December): 100284. doi:10.1016/j.ynstr.2020.100284.
- Bossini, Letizia, Ilaria Casolaro, Emiliano Santarnecki, Claudia Caterini, Despina Koukouna, Isabel Fernandez, and Andrea Fagiolini. 2012. "[Evaluation study of clinical and neurobiological efficacy of EMDR in patients suffering from post-traumatic stress disorder]." *Rivista di psichiatria* 47(2 Suppl): 12–15. doi:10.1708/1071.11733.

- Boucetta, Soufiane, Youssouf Cissé, Lynda Mainville, Marisela Morales, and Barbara E Jones. 2014. "Discharge Profiles across the Sleep-Waking Cycle of Identified Cholinergic, GABAergic, and Glutamatergic Neurons in the Pontomesencephalic Tegmentum of the Rat." *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 34(13): 4708–27. doi:10.1523/JNEUROSCI.2617-13.2014.
- Bourbon-Teles, José, and David Soto. 2019. "Assessing the Role of the Left Dorsal Frontal Cortex in Working Memory Guidance: Attentional or Mnemonic? A Neurostimulation Study." *Neuroscience* 411: 140–49. doi:10.1016/j.neuroscience.2019.04.049.
- Boyd, Jenna E., Ruth A. Lanius, and Margaret C. McKinnon. 2018. "Mindfulness-Based Treatments for Posttraumatic Stress Disorder: A Review of the Treatment Literature and Neurobiological Evidence." *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 43(1): 7–25. doi:10.1503/jpn.170021.
- Bradley, A Steven, Ibukun O Adeleke, and Stephen R Estime. 2022. "Healthcare Disparities in Trauma: Why They Exist and What We Can Do." *Current opinion in anaesthesiology* 35(2): 150–53. doi:10.1097/ACO.0000000000001094.
- Brady, K T, T K Killeen, T Brewerton, and S Lucerini. 2000. "Comorbidity of Psychiatric Disorders and Posttraumatic Stress Disorder." *The Journal of clinical psychiatry* 61 Suppl 7: 22–32.
- Te Brake, Hans, Michel Dückers, Maaike De Vries, Daniëlle Van Duin, Magda Rooze, and Cor Spreeuwenberg. 2009. "Early Psychosocial Interventions after Disasters, Terrorism, and Other Shocking Events: Guideline Development." *Nursing & Health Sciences* 11(4): 336–43. doi:10.1111/j.1442-2018.2009.00491.x.
- Brandão, M. L., and T. A. Lovick. 2019. "Role of the Dorsal Periaqueductal Gray in Posttraumatic Stress Disorder: Mediation by Dopamine and Neurokinin." *Translational Psychiatry* 9(1). doi:10.1038/s41398-019-0565-8.
- Brandão, Marcus L, Janaína M Zanoveli, Raquel C Ruiz-Martinez, Luciana C Oliveira, and Jesus Landeira-Fernandez. 2008. "Different Patterns of Freezing Behavior Organized in the Periaqueductal Gray of Rats: Association with Different Types of Anxiety." *Behavioural Brain Research* 188(1): 1–13. doi:10.1016/J.BBR.2007.10.018.

- Bremer, F. 1935. *Cerveau "Isolé" et Physiologie Du Sommeil*. Masson.
- Bremer, Frédéric. 1949. "Considérations Sur l'origine et La Nature Des « Ondes » Cérébrales." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1(1): 177–93. doi:[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(49\)90174-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(49)90174-1).
- Breslau, N, G C Davis, P Andreski, and E Peterson. 1991. "Traumatic Events and Posttraumatic Stress Disorder in an Urban Population of Young Adults." *Archives of general psychiatry* 48(3): 216–22. doi:10.1001/archpsyc.1991.01810270028003.
- Brewin, Chris R, and Emily A Holmes. 2003. "Psychological Theories of Posttraumatic Stress Disorder." *Clinical Psychology Review* 23(3): 339–76. doi:[https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(03\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(03)00033-3).
- Brown, Tyish S.Hall, Ameenat Akeeb, and Thomas A. Mellman. 2015. "The Role of Trauma Type in the Risk for Insomnia." *Journal of Clinical Sleep Medicine* 11(7): 735–39. doi:10.5664/jcsm.4846.
- Brownlow, Janeese A, Carmen P McLean, Philip R Gehrman, Gerlinde C Harb, Richard J Ross, and Edna B Foa. 2016. "Influence of Sleep Disturbance on Global Functioning After Posttraumatic Stress Disorder Treatment." *Journal of traumatic stress* 29(6): 515–21. doi:10.1002/jts.22139.
- Bryant, Richard A. 2019. "Post-Traumatic Stress Disorder: A State-of-the-Art Review of Evidence and Challenges." *World Psychiatry* 18(3): 259–69. doi:10.1002/wps.20656.
- Bullitt, Elizabeth. 1990. "Expression of C-fos-like Protein as a Marker for Neuronal Activity Following Noxious Stimulation in the Rat." *Journal of Comparative Neurology* 296(4): 517–30. doi:10.1002/cne.902960402.
- Bush, Brittany J., Caroline Donnay, Eva Jeneé A. Andrews, Darielle Lewis-Sanders, Cloe L. Gray, Zhimei Qiao, Allison J. Brager, et al. 2022. "Non-Rapid Eye Movement Sleep Determines Resilience to Social Stress." *eLife* 11. doi:10.7554/eLife.80206.
- Byrne, Simon P, Ilan Harpaz-Rotem, Jack Tsai, Steven M Southwick, and Robert H Pietrzak. 2019. "Latent Typologies of DSM-5 PTSD Symptoms in U.S. Military Veterans." *Psychiatry research* 273: 266–73. doi:10.1016/j.psychres.2018.12.094.

- Cai, Denise J., Tristan Shuman, Michael R. Gorman, Jennifer R. Sage, and Stephan G. Anagnostaras. 2009. "Sleep Selectively Enhances Hippocampus-Dependent Memory in Mice." *Behavioral Neuroscience* 123(4): 713–19. doi:10.1037/a0016415.
- Camina, Eduardo, and Francisco Güell. 2017. "The Neuroanatomical, Neurophysiological and Psychological Basis of Memory: Current Models and Their Origins." *Frontiers in Pharmacology* 8(JUN). doi:10.3389/fphar.2017.00438.
- Campbell, Sarah B, Benjamin Trachik, Simon Goldberg, and Tracy L Simpson. 2020. "Identifying PTSD Symptom Typologies: A Latent Class Analysis." *Psychiatry research* 285: 112779. doi:10.1016/j.psychres.2020.112779.
- Campbell-Sills, Laura, Xiaoying Sun, Karmel W. Choi, Feng He, Robert J. Ursano, Ronald C. Kessler, Daniel F. Levey, et al. 2022. "Dissecting the Heterogeneity of Posttraumatic Stress Disorder: Differences in Polygenic Risk, Stress Exposures, and Course of PTSD Subtypes." *Psychological Medicine* 52(15): 3646–54. doi:10.1017/S0033291721000428.
- Campese, Vincent D, Jose M Soroeta, Elena M Vazey, Gary Aston-Jones, Joseph E Ledoux, and Robert M Sears. 2017. "Noradrenergic Regulation of Central Amygdala in Aversive Pavlovian-to-Instrumental Transfer." *eNeuro* 4(5). doi:10.1523/ENEURO.0224-17.2017.
- Canteras, N S, and M Goto. 1999. "Fos-like Immunoreactivity in the Periaqueductal Gray of Rats Exposed to a Natural Predator." *Neuroreport* 10(2): 413–18. doi:10.1097/00001756-199902050-00037.
- Carlén, Marie. 2017. "What Constitutes the Prefrontal Cortex?" *Science* 358(6362): 478–82. doi:10.1126/science.aan8868.
- Carli, Giancarlo, and Francesca Farabollini. 2022. "Neural Circuits of Fear and Defensive Behavior." *Progress in brain research* 271(1): 51–69. doi:10.1016/bs.pbr.2022.02.003.
- Carr, Brendan G, Ariel J Bowman, Catherine S Wolff, Michael T Mullen, Daniel N Holena, Charles C Branas, and Douglas J Wiebe. 2017. "Disparities in Access to Trauma Care in the United States: A Population-Based Analysis." *Injury* 48(2): 332–38. doi:10.1016/j.injury.2017.01.008.

- Carrive, P, P Leung, J Harris, and G Paxinos. 1997. "Conditioned Fear to Context Is Associated with Increased Fos Expression in the Caudal Ventrolateral Region of the Midbrain Periaqueductal Gray." *Neuroscience* 78(1): 165–77. doi:10.1016/s0306-4522(97)83047-3.
- Carrive, Pascal. 1993. "The Periaqueductal Gray and Defensive Behavior: Functional Representation and Neuronal Organization." *Behavioural Brain Research* 58(1–2): 27–47. doi:10.1016/0166-4328(93)90088-8.
- de Castro Longo, Márcio Souto, Liliane Maria Pereira Vilete, Ivan Figueira, Maria Inês Quintana, Marcelo Feijó Mello, Rodrigo A Bressan, Jair de Jesus Mari, et al. 2020. "Comorbidity in Post-Traumatic Stress Disorder: A Population-Based Study from the Two Largest Cities in Brazil." *Journal of Affective Disorders* 263: 715–21. doi:https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.051.
- Cerminara, Nadia L, Stella Koutsikou, Bridget M Lumb, and Richard Apps. 2009. "The Periaqueductal Grey Modulates Sensory Input to the Cerebellum: A Role in Coping Behaviour?" *European Journal of Neuroscience* 29(11): 2197–2206. doi:10.1111/J.1460-9568.2009.06760.X.
- Cespuglio, R, S Marinesco, V Baubet, C Bonnet, and B el Kafi. 1995. "Evidence for a Sleep-Promoting Influence of Stress." *Advances in neuroimmunology* 5(2): 145–54. doi:10.1016/0960-5428(95)00005-m.
- Chambers, Richard, Eleonora Gullone, and Nicholas B. Allen. 2009. "Mindful Emotion Regulation: An Integrative Review." *Clinical Psychology Review* 29(6): 560–72. doi:10.1016/j.cpr.2009.06.005.
- Chaudhury, Dipesh, and Christopher S Colwell. 2002. "Circadian Modulation of Learning and Memory in Fear-Conditioned Mice." *Behavioural brain research* 133(1): 95–108. doi:10.1016/s0166-4328(01)00471-5.
- Chauveau, Frédéric, Maren Denise Lange, Kay Jüngling, Jörg Lesting, Thomas Seidenbecher, and Hans Christian Pape. 2012. "Prevention of Stress-Impaired Fear Extinction through Neuropeptide s Action in the Lateral Amygdala." *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 37(7): 1588–99. doi:10.1038/NPP.2012.3.

- Cheema, Sohaila, Patrick Maisonneuve, Amit Abraham, Karima Chaabna, Abdallah Tom, Hania Ibrahim, Tasnim Mushannen, et al. 2022. "Factors Associated with Perceived Stress in Middle Eastern University Students." *Journal of American college health : J of ACH* 70(8): 2462–69. doi:10.1080/07448481.2020.1865979.
- Cheeta, Survjit, Ge Ruigt, Jan Van Proosdij, and Paul Willner. 1997. "Changes in Sleep Architecture Following Chronic Mild Stress." *Biological Psychiatry* 41(4): 419–27. doi:10.1016/S0006-3223(96)00058-3.
- Chen, F. J., and S. J. Sara. 2007. "Locus Coeruleus Activation by Foot Shock or Electrical Stimulation Inhibits Amygdala Neurons." *Neuroscience* 144(2): 472–81. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.09.037.
- Cho, Jounhong Ryan, Jennifer B. Treweek, J. Elliott Robinson, Cheng Xiao, Lindsay R. Bremner, Alon Greenbaum, and Viviana Gradinaru. 2017. "Dorsal Raphe Dopamine Neurons Modulate Arousal and Promote Wakefulness by Salient Stimuli." *Neuron* 94(6): 1205-1219.e8. doi:10.1016/j.neuron.2017.05.020.
- Choi, June Seek, Christopher K. Cain, and Joseph E. LeDoux. 2010. "The Role of Amygdala Nuclei in the Expression of Auditory Signaled Two-Way Active Avoidance in Rats." *Learning and Memory* 17(3): 139–47. doi:10.1101/lm.1676610.
- Clark, Ian, and Hans Peter Landolt. 2017. "Coffee, Caffeine, and Sleep: A Systematic Review of Epidemiological Studies and Randomized Controlled Trials." *Sleep medicine reviews* 31: 70–78. doi:10.1016/j.smr.2016.01.006.
- Claverie, Damien, Chrystel Becker, Antoine Ghestem, Mathieu Coutan, Christophe Bernard, Marion Trousselard, Jean-Jacques Benoliel, and Frédéric Canini. 2023. "Sleep Biomarkers for Stress-Induced Vulnerability to Depression." *SLEEP* 46(7): 1–22. doi:10.1093/sleep/zsad068.
- Clément, Olivier, Emilie Sapin, Anne Bérod, Patrice Fort, and Pierre-Hervé Luppi. 2011. "Evidence That Neurons of the Sublaterodorsal Tegmental Nucleus Triggering Paradoxical (REM) Sleep Are Glutamatergic." *Sleep* 34(4): 419–23. doi:10.1093/sleep/34.4.419.
- Cloitre, Marylène, Donn W Garvert, Chris R Brewin, Richard A Bryant, and Andreas Maercker. 2013. "Evidence for Proposed ICD-11 PTSD and Complex PTSD: A Latent

- Profile Analysis." *European journal of psychotraumatology* 4. doi:10.3402/ejpt.v4i0.20706.
- Cluydts, Raymond. 2003. "Comparing the Effects of Sleep Loss after Experimental Sleep Deprivation and in Clinical Patients." *Sleep Medicine Reviews* 7(4): 293–95. doi:https://doi.org/10.1053/smr.2002.0283.
- Cohen, Hagit, Joseph Zohar, Michael A. Matar, Kaplan Zeev, Uri Loewenthal, and Gal Richter-Levin. 2004. "Setting Apart the Affected: The Use of Behavioral Criteria in Animal Models of Post Traumatic Stress Disorder." *Neuropsychopharmacology* 29(11): 1962–70. doi:10.1038/sj.npp.1300523.
- Cohen, S, T Kamarck, and R Mermelstein. 1983. "A Global Measure of Perceived Stress." *Journal of health and social behavior* 24(4): 385–96.
- Colavito, Valeria, Paolo F. Fabene, Gigliola Grassi-Zucconi, Fabien Pifferi, Yves Lamberty, Marina Bentivoglio, and Giuseppe Bertini. 2013. "Experimental Sleep Deprivation as a Tool to Test Memory Deficits in Rodents." *Frontiers in Systems Neuroscience* 7(DEC): 1–17. doi:10.3389/fnsys.2013.00106.
- Coll, Sélim Yahia, Francis Eustache, Franck Doidy, Florence Fraisse, Denis Peschanski, Jacques Dayan, Pierre Gagnepain, and Mickaël Laisney. 2022. "Avoidance Behaviour Generalizes to Eye Processing in Posttraumatic Stress Disorder." *European journal of psychotraumatology* 13(1): 2044661. doi:10.1080/20008198.2022.2044661.
- Colucci, Paola, Enrico Marchetta, Giulia Federica Mancini, Phoebe Alva, Flavia Chiarotti, Mazahir T. Hasan, and Patrizia Campolongo. 2020. "Predicting Susceptibility and Resilience in an Animal Model of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)." *Translational Psychiatry* 10(1). doi:10.1038/s41398-020-00929-9.
- Committee on the Assessment of Ongoing Efforts in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder, on the Health of Select Population Board, and of Medicine Institute. 2014. *Treatment for Posttraumatic Stress Disorder in Military and Veteran Populations: Final Assessment*. Washington (DC). doi:10.17226/18724.
- Comoli, E, E R Ribeiro-Barbosa, and Newton Sabino Canteras. 2003. "Predatory Hunting and Exposure to a Live Predator Induce Opposite Patterns of Fos Immunoreactivity

- in the PAG." *Behavioural brain research* 138(1): 17–28. doi:10.1016/s0166-4328(02)00197-3.
- Cooke, Bradley M., and Catherine S. Woolley. 2005. "Sexually Dimorphic Synaptic Organization of the Medial Amygdala." *Journal of Neuroscience* 25(46): 10759–67. doi:10.1523/JNEUROSCI.2919-05.2005.
- Corrigan, Patrick, and Amy Watson. 2002. "The Paradox of Self-Stigma and Mental Illness." *Clinical Psychology: Science and Practice* 9: 35–53. doi:10.1093/clipsy.9.1.35.
- Dagan, Yael, and Joel Yager. 2019. "Addressing Loneliness in Complex PTSD." *The Journal of nervous and mental disease* 207(6): 433–39. doi:10.1097/NMD.0000000000000992.
- Dai, Shirui, Yongzhen Mo, Yumin Wang, Bo Xiang, Qianjin Liao, Ming Zhou, Xiaoling Li, et al. 2020. "Chronic Stress Promotes Cancer Development." *Frontiers in oncology* 10: 1492. doi:10.3389/fonc.2020.01492.
- Dalla, Christina, Carol Edgecomb, Abigail S. Whetstone, and Tracey J. Shors. 2008. "Females Do Not Express Learned Helplessness like Males Do." *Neuropsychopharmacology* 33(7): 1559–69. doi:10.1038/sj.npp.1301533.
- Dalla, Christina, Abigail S. Whetstone, Georgia E. Hodes, and Tracey J. Shors. 2009. "Stressful Experience Has Opposite Effects on Dendritic Spines in the Hippocampus of Cycling versus Masculinized Females." *Neuroscience Letters* 449(1): 52–56. doi:10.1016/j.neulet.2008.10.051.
- Daskalakis, Nikolaos P., Rachel Yehuda, and David M. Diamond. 2013. "Animal Models in Translational Studies of PTSD." *Psychoneuroendocrinology* 38(9): 1895–1911. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.06.006.
- de Dassel, Thérèse, Lutz Wittmann, Sonja Protic, Helge Höllmer, and Robert J Gorzka. 2018. "Association of Posttraumatic Nightmares and Psychopathology in a Military Sample." *Psychological trauma: theory, research, practice and policy* 10(4): 475–81. doi:10.1037/tra0000319.

- Datta, Subimal, and Matthew W. O'Malley. 2013. "Fear Extinction Memory Consolidation Requires Potentiation of Pontine-Wave Activity during REM Sleep." *Journal of Neuroscience* 33(10): 4561–69. doi:10.1523/JNEUROSCI.5525-12.2013.
- Davis, Joanne L, Patricia Byrd, Jamie L Rhudy, and David C Wright. 2007. "Characteristics of Chronic Nightmares in a Trauma-Exposed Treatment-Seeking Sample." *Dreaming* 17(4): 187–98. doi:10.1037/1053-0797.17.4.187.
- Del-Ben, Cristina M, Cesar A Q Ferreira, Tiago A Sanchez, Wolme C Alves-Neto, Vinicius G Guapo, Draulio B de Araujo, and Frederico G Graeff. 2012. "Effects of Diazepam on BOLD Activation during the Processing of Aversive Faces." *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 26(4): 443–51. doi:10.1177/0269881110389092.
- Denis, Dan, Ryan Bottary, Tony J Cunningham, Sean P A Drummond, and Laura D Straus. 2023. "Beta Spectral Power during Sleep Is Associated with Impaired Recall of Extinguished Fear." *Sleep* (August): 1–13. doi:10.1093/sleep/zsad209.
- Dennis, R, and St John. 1978. 8 Behavior Genetics *Major Gene Effects on Shock-Induced Tail Rattling in the Mouse.*
- Deslauriers, Jessica, Mate Toth, Andre Der-Avakian, and Victoria B. Risbrough. 2019. "Current Status of Animal Models of PTSD: Behavioral and Biological Phenotypes, and Future Challenges in Improving Translation." *Biol Psychiatry* 83(10): 895–907. doi:10.1016/j.biopsych.2017.11.019.
- Desmedt, Aline, Aline Marighetto, and Pier-Vincenzo Piazza. 2015. "Abnormal Fear Memory as a Model for Posttraumatic Stress Disorder." *Biological psychiatry* 78(5): 290–97. doi:10.1016/j.biopsych.2015.06.017.
- DeViva, Jason C, Claudia Zayfert, Wilfred R Pigeon, and Thomas A Mellman. 2005. "Treatment of Residual Insomnia after CBT for PTSD: Case Studies." *Journal of traumatic stress* 18(2): 155–59. doi:10.1002/jts.20015.
- Dfarhud, Dariush, Maryam Malmir, and Mohammad Khanahmadi. 2014. "Happiness & Health: The Biological Factors- Systematic Review Article." *Iranian journal of public health* 43(11): 1468–77.

- Dolensek, Nate, Daniel A Gehrlach, Alexandra S Klein, and Nadine Gogolla. 2020. "Facial Expressions of Emotion States and Their Neuronal Correlates in Mice." *Science (New York, N.Y.)* 368(6486): 89–94. doi:10.1126/science.aaz9468.
- DOMHOFF, B, and J KAMIYA. 1964. "PROBLEMS IN DREAM CONTENT STUDY WITH OBJECTIVE INDICATORS. I. A COMPARISON OF HOME AND LABORATORY DREAM REPORTS." *Archives of general psychiatry* 11: 519–24. doi:10.1001/archpsyc.1964.01720290067008.
- Dorofeikova, Mariia, Chandrashekhar D. Borkar, Katherine Weissmuller, Lydia Smith-Osborne, Samhita Basavanhalli, Erin Bean, Avery Smith, et al. 2023. "Effects of Footshock Stress on Social Behavior and Neuronal Activation in the Medial Prefrontal Cortex and Amygdala of Male and Female Mice." *PLoS ONE* 18(2 February): 1–16. doi:10.1371/journal.pone.0281388.
- Dort, Christa J Van, Daniel P Zachs, Jonathan D Kenny, Shu Zheng, Rebecca R Goldblum, Noah A Gelwan, Daniel M Ramos, et al. 2015. "Optogenetic Activation of Cholinergic Neurons in the PPT or LDT Induces REM Sleep." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112(2): 584–89. doi:10.1073/pnas.1423136112.
- Le Dorze, Claire, and Pascale Gisquet-Verrier. 2016. "Effects of Multiple Brief Exposures to Trauma-Associated Cues on Traumatized Resilient and Vulnerable Rats." *Brain Research* 1652: 71–80. doi:10.1016/j.brainres.2016.10.002.
- Le Dorze, Claire, Jean-Pol Tassin, Frédéric Chauveau, and Pascale Gisquet-Verrier. 2019. "Behavioral and Noradrenergic Sensitizations in Vulnerable Traumatized Rats Suggest Common Bases with Substance Use Disorders." *Molecular neurobiology* 56(1): 611–20. doi:10.1007/s12035-018-1053-5.
- Doss, Manoj K, Jessica Weafer, Nicholas A Ruiz, David A Gallo, and Harriet De Wit. 2018. "Alcohol and Pharmacologically Similar Sedatives Impair Encoding and Facilitate Consolidation of Both Recollection and Familiarity in Episodic Memory." *Cognitive neuroscience* 9(3–4): 89–99. doi:10.1080/17588928.2018.1504764.
- Doss, Manoj K, Harriet de Wit, and David A Gallo. 2023. "The Acute Effects of Psychoactive Drugs on Emotional Episodic Memory Encoding, Consolidation, and

- Retrieval: A Comprehensive Review." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 150: 105188. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105188>.
- Douglas Bremner, James, Sanskriti Mishra, Carolina Campanella, Majid Shah, Nicole Kasher, Sarah Evans, Negar Fani, et al. 2017. "A Pilot Study of the Effects of Mindfulness-Based Stress Reduction on Post-Traumatic Stress Disorder Symptoms and Brain Response to Traumatic Reminders of Combat in Operation Enduring Freedom/ Operation Iraqi Freedom Combat Veterans with Post-Traumatic St." *Frontiers in Psychiatry* 8(AUG): 157. doi:[10.3389/fpsy.2017.00157](https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00157).
- Economo, C. V. 1930. "SLEEP AS A PROBLEM OF LOCALIZATION." *The Journal of Nervous and Mental Disease* 71(3): 249–59.
- Ee, C., J. Lake, J. Firth, F. Hargraves, M. de Manincor, T. Meade, W. Marx, and J. Sarris. 2020. "An Integrative Collaborative Care Model for People with Mental Illness and Physical Comorbidities." *International Journal of Mental Health Systems* 14(1): 1–16. doi:[10.1186/s13033-020-00410-6](https://doi.org/10.1186/s13033-020-00410-6).
- Eftekhari, Afsoon, Josef I Ruzek, Jill J Crowley, Craig S Rosen, Mark A Greenbaum, and Bradley E Karlin. 2013. "Effectiveness of National Implementation of Prolonged Exposure Therapy in Veterans Affairs Care." *JAMA psychiatry* 70(9): 949–55. doi:[10.1001/jamapsychiatry.2013.36](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.36).
- Egerton, Gregory A., Sharon A. Radomski, and Jennifer P. Read. 2019. "Personality-Based Posttraumatic Stress Disorder Subtypes in Young Adults." *Traumatology* 25(4): 235–41. doi:[10.1037/trm0000185](https://doi.org/10.1037/trm0000185).
- Ehrlich, Ingrid, Yann Humeau, François Grenier, Stephane Ciochi, Cyril Herry, and Andreas Lüthi. 2009. "Amygdala Inhibitory Circuits and the Control of Fear Memory." *Neuron* 62(6): 757–71. doi:[10.1016/j.neuron.2009.05.026](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.05.026).
- Ekman, P. 1993. "Facial Expression and Emotion." *The American psychologist* 48(4): 384–92. doi:[10.1037//0003-066x.48.4.384](https://doi.org/10.1037//0003-066x.48.4.384).
- El-Solh, Ali A. 2018. "Management of Nightmares in Patients with Posttraumatic Stress Disorder: Current Perspectives." *Nature and Science of Sleep* 10: 409–17. doi:[10.2147/NSS.S166089](https://doi.org/10.2147/NSS.S166089).

- El-Solh, Ali A, Nathan O'Brien, Morohunfolu Akinnusi, Sumit Patel, Leela Vanguru, and Chathura Wijewardena. 2019. "Predictors of Cognitive Behavioral Therapy Outcomes for Insomnia in Veterans with Post-Traumatic Stress Disorder." *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 23(2): 635–43. doi:10.1007/s11325-019-01840-4.
- Esch, Tobias, and George B. Stefano. 2005. "Love Promotes Health." *Neuroendocrinology Letters* 26(3): 264–67.
- Evans, Justin, John R. Richards, and Amanda S. Battisti. 2024. StatPearls *Caffeine*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1356551>.
- Fanselow, Michael S. 1980. "Conditional and Unconditional Components of Post-Shock Freezing." *The Pavlovian Journal of Biological Science: Official Journal of the Pavlovian* 15(4): 177–82. doi:10.1007/BF03001163.
- Feige, Bernd, Chiara Baglioni, Kai Spiegelhalder, Verena Hirscher, Christoph Nissen, and Dieter Riemann. 2013. "The Microstructure of Sleep in Primary Insomnia: An Overview and Extension." *International Journal of Psychophysiology* 89(2): 171–80. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.04.002>.
- Felix-Ortiz, Ada C, Jaelyn M Terrell, Carolina Gonzalez, Hope D Msengi, Angelica R Ramos, Miranda B Boggan, Savannah M Lopez-Pesina, Gabrielle Magalhães, and Anthony Burgos-Robles. 2023. "The Infralimbic and Prelimbic Cortical Areas Bidirectionally Regulate Safety Learning during Normal and Stress Conditions." *bioRxiv : the preprint server for biology*. doi:10.1101/2023.05.05.539516.
- Fenster, Robert J, Lauren A M Lebois, Kerry J Ressler, and Junghyup Suh. 2018. "Brain Circuit Dysfunction in Post-Traumatic Stress Disorder: From Mouse to Man." *Nature Reviews Neuroscience* 19(9): 535–51. doi:10.1038/s41583-018-0039-7.
- Ferland-Beckham, Chantelle, Lauren E Chaby, Nikolaos P Daskalakis, Dayan Knox, Israel Liberzon, Miranda M Lim, Christa McIntyre, et al. 2021. "Systematic Review and Methodological Considerations for the Use of Single Prolonged Stress and Fear Extinction Retention in Rodents." *Frontiers in behavioral neuroscience* 15: 652636. doi:10.3389/fnbeh.2021.652636.

- Fernando, A B P, and T W Robbins. 2011. "Animal Models of Neuropsychiatric Disorders." *Annual review of clinical psychology* 7: 39–61. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032210-104454.
- Fietta, Pierluigi, and Pieranna Fietta. 2011. "The Neurobiology of the Human Memory." *Theoretical biology forum* 104(1): 69–87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22220356>.
- Forkosh, Oren, Stoyo Karamihalev, Simone Roeh, Uri Alon, Sergey Anpilov, Chadi Touma, Markus Nussbaumer, et al. 2019. "Identity Domains Capture Individual Differences from across the Behavioral Repertoire." *Nature Neuroscience* 22(12): 2023–28. doi:10.1038/s41593-019-0516-y.
- De Franceschi, Gioia, Tipok Vivattanasarn, Aman B. Saleem, and Samuel G. Solomon. 2016. "Vision Guides Selection of Freeze or Flight Defense Strategies in Mice." *Current Biology* 26(16): 2150–54. doi:10.1016/j.cub.2016.06.006.
- Frank, Marcos G, and Rafael Cantera. 2014. "Sleep, Clocks, and Synaptic Plasticity." *Trends in neurosciences* 37(9): 491–501. doi:10.1016/j.tins.2014.06.005.
- Franklin, Keith, and George Paxinos. 2019. *Paxinos and Franklin's The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates 5th Edition*. https://www.researchgate.net/publication/376985138_Paxinos_and_Franklin's_The_mouse_brain_in_stereotaxic_coordinates_5th_Edition (March 1, 2024).
- Frasquilho, Diana, Margarida Gaspar de Matos, Adilson Marques, Tânia Gaspar, and José Miguel Caldas-de-Almeida. 2016. "Distress and Unemployment: The Related Economic and Noneconomic Factors in a Sample of Unemployed Adults." *International journal of public health* 61(7): 821–28. doi:10.1007/s00038-016-0806-z.
- FRENCH, J D, and H W MAGOUN. 1952. "EFFECTS OF CHRONIC LESIONS IN CENTRAL CEPHALIC BRAIN STEM OF MONKEYS." *A.M.A. Archives of Neurology & Psychiatry* 68(5): 591–604. doi:10.1001/archneurpsyc.1952.02320230017002.
- Friedman, Matthew J, Patricia A Resick, Richard A Bryant, and Chris R Brewin. 2011. "Considering PTSD for DSM-5." *Depression and anxiety* 28(9): 750–69. doi:10.1002/da.20767.

- Füzesi, Tamás, Nuria Daviu, Jaclyn I. Wamsteeker Cusulin, Robert P. Bonin, and Jaideep S. Bains. 2016. "Hypothalamic CRH Neurons Orchestrate Complex Behaviours after Stress." *Nature Communications* 7(May): 1–14. doi:10.1038/ncomms11937.
- Gainotti, Guido. 2021. "The Difficult Integration between Human and Animal Studies on Emotional Lateralization: A Perspective Article." *Brain Sciences* 11(8). doi:10.3390/brainsci11080975.
- Gallopín, T, P Fort, E Eggermann, B Cauli, P H Luppi, J Rossier, E Audinat, M Mühlethaler, and M Serafin. 2000. "Identification of Sleep-Promoting Neurons in Vitro." *Nature* 404(6781): 992–95. doi:10.1038/35010109.
- Galván, Adriana. 2020. "The Need for Sleep in the Adolescent Brain." *Trends in cognitive sciences* 24(1): 79–89. doi:10.1016/j.tics.2019.11.002.
- Gaus, S E, R E Strecker, B A Tate, R A Parker, and C B Saper. 2002. "Ventrolateral Preoptic Nucleus Contains Sleep-Active, Galaninergic Neurons in Multiple Mammalian Species." *Neuroscience* 115(1): 285–94. doi:10.1016/s0306-4522(02)00308-1.
- George, Sophie A, Dayan Knox, Andre L Curtis, J Wayne Aldridge, Rita J Valentino, and Israel Liberzon. 2013. "Altered Locus Coeruleus-Norepinephrine Function Following Single Prolonged Stress." *The European journal of neuroscience* 37(6): 901–9. doi:10.1111/ejn.12095.
- Gerger, Heike, Thomas Munder, and Jürgen Barth. 2014. "Specific and Nonspecific Psychological Interventions for PTSD Symptoms: A Meta-Analysis with Problem Complexity as a Moderator." *Journal of clinical psychology* 70(7): 601–15. doi:10.1002/jclp.22059.
- Germain, Anne, Daniel J Buysse, M Kathy Shear, Rana Fayyad, and Carol Austin. 2004. "Clinical Correlates of Poor Sleep Quality in Posttraumatic Stress Disorder." *Journal of traumatic stress* 17(6): 477–84. doi:10.1007/s10960-004-5796-6.
- Germain, Anne, Robin Richardson, Douglas E. Moul, Oommen Mammen, Gretchen Haas, Steven D. Forman, Noelle Rode, Amy Begley, and Eric A. Nofzinger. 2012. "Placebo-Controlled Comparison of Prazosin and Cognitive-Behavioral Treatments for Sleep Disturbances in US Military Veterans." *Journal of Psychosomatic Research* 72(2): 89–96. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.11.010.

- Girardeau, Gabrielle, Ingrid Inema, and György Buzsáki. 2017. "Reactivations of Emotional Memory in the Hippocampus-Amygdala System during Sleep." *Nature Neuroscience* 20(11): 1634–42. doi:10.1038/nn.4637.
- Godoy, Lívea Dornela, Matheus Teixeira Rossignoli, Polianna Delfino-Pereira, Norberto Garcia-Cairasco, and Eduardo Henrique de Lima Umeoka. 2018. "A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 12(July): 1–23. doi:10.3389/fnbeh.2018.00127.
- Goldstein, Andrea N., and Matthew P. Walker. 2014. "The Role of Sleep in Emotional Brain Function." *Annual Review of Clinical Psychology* 10: 679–708. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032813-153716.
- Gosling, Samuel D. 2001. "From Mice to Men: What Can We Learn about Personality from Animal Research?" *Psychological Bulletin* 127(1): 45–86. doi:10.1037/0033-2909.127.1.45.
- Goswami, Sonal, Olga Rodríguez-Sierra, Michele Cascardi, and Denis Paré. 2013. "Animal Models of Post-Traumatic Stress Disorder: Face Validity." *Frontiers in neuroscience* 7(7): 89. doi:10.3389/fnins.2013.00089.
- Gotter, Anthony L, Christopher J Winrow, Joseph Brunner, Susan L Garson, Steven V Fox, Jacquelyn Binns, Charles M Harrell, et al. 2013. "The Duration of Sleep Promoting Efficacy by Dual Orexin Receptor Antagonists Is Dependent upon Receptor Occupancy Threshold." *BMC Neuroscience* 14(1): 90. doi:10.1186/1471-2202-14-90.
- Gozzi, Alessandro, Apar Jain, Aldo Giovanelli, Cristina Bertollini, Valerio Crestan, Adam J. Schwarz, Theodoros Tsetsenis, et al. 2010. "A Neural Switch for Active and Passive Fear." *Neuron* 67(4): 656–66. doi:10.1016/j.neuron.2010.07.008.
- Grandner, Michael A, Nirav P Patel, Philip R Gehrman, Dawei Xie, Daohang Sha, Terri Weaver, and Nalaka Gooneratne. 2010. "Who Gets the Best Sleep? Ethnic and Socioeconomic Factors Related to Sleep Complaints." *Sleep medicine* 11(5): 470–78. doi:10.1016/j.sleep.2009.10.006.

- Green, Ben. 2013. "Post-Traumatic Stress Disorder: New Directions in Pharmacotherapy." *Advances in Psychiatric Treatment* 19(3): 181–90. doi:10.1192/apt.bp.111.010041.
- Greenberg, Neil, Samantha Brooks, and Rebecca Dunn. 2015. "Latest Developments in Post-Traumatic Stress Disorder: Diagnosis and Treatment: Table 1." *British Medical Bulletin* 114(1): 147–55. doi:10.1093/bmb/ldv014.
- Griebel, Guy, D Caroline Blanchard, Robert J Blanchard, and Gri G D C BLAN A R J BLA Evidencethat. 1996. *Evidence That the Behaviors in the Mouse Defense Test Battery Relate to Different Emotional States: A Factor Analytic Study*.
- Grønli, Janne, Robert Murison, Bjørn Bjorvatn, Eli Sørensen, Chiara M. Portas, and Reidun Ursin. 2004. "Chronic Mild Stress Affects Sucrose Intake and Sleep in Rats." *Behavioural Brain Research* 150(1–2): 139–47. doi:10.1016/S0166-4328(03)00252-3.
- Gros, Daniel F, Matthew Price, Kathryn M Magruder, and B Christopher Frueh. 2012. "Symptom Overlap in Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression." *Psychiatry research* 196(2–3): 267–70. doi:10.1016/j.psychres.2011.10.022.
- Gross, Cornelius T., and Newton Sabino Canteras. 2012. "The Many Paths to Fear." *Nature Reviews Neuroscience* 13(9): 651–58. doi:10.1038/nrn3301.
- Guadagno, Angela, Claudia Belliveau, Naguib Mechawar, and Claire Dominique Walker. 2021. "Effects of Early Life Stress on the Developing Basolateral Amygdala-Prefrontal Cortex Circuit: The Emerging Role of Local Inhibition and Perineuronal Nets." *Frontiers in Human Neuroscience* 15. doi:10.3389/fnhum.2021.669120.
- Guan, Peiqing, Chunzheng Huang, Qinghui Lan, Shile Huang, Peiling Zhou, and Changzheng Zhang. 2022. "Activation of Ventral Tegmental Area Dopaminergic Neurons Ameliorates Anxiety-like Behaviors in Single Prolonged Stress-Induced PTSD Model Rats." *Neurochemistry International* 161: 105424. doi:10.1016/j.neuint.2022.105424.
- Guttesen, Anna Á V, M Gareth Gaskell, Emily V Madden, Gabrielle Appleby, Zachariah R Cross, and Scott A Cairney. 2023. "Sleep Loss Disrupts the Neural Signature of

- Successful Learning." *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)* 33(5): 1610–25. doi:10.1093/cercor/bhac159.
- Haagen, Joris F G, Allison van Rijn, Jeroen W Knipscheer, Niels van der Aa, and Rolf J Kleber. 2018. "The Dissociative Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) Subtype: A Treatment Outcome Cohort Study in Veterans with PTSD." *The British journal of clinical psychology* 57(2): 203–22. doi:10.1111/bjc.12169.
- Haber, Sonja B, and Edward C Simmel. 1976. 7 *Bulletin of the Psychonomic Society Tail Rattling and Agonistic Behavior in Mice: Coincidental or Causal?*
- Hamner, Mark B., and Bruce I. Diamond. 1993. "Elevated Plasma Dopamine in Posttraumatic Stress Disorder: A Preliminary Report." *Biological Psychiatry* 33(4): 304–6. doi:10.1016/0006-3223(93)90302-T.
- Harricharan, Sherain, Daniela Rabellino, Paul A Frewen, Maria Densmore, Jean Théberge, Margaret C McKinnon, Allan N Schore, and Ruth A Lanius. 2016. "fMRI Functional Connectivity of the Periaqueductal Gray in PTSD and Its Dissociative Subtype." *Brain and behavior* 6(12): e00579. doi:10.1002/brb3.579.
- Harrison, Neil A, Sylvia D Kreibig, and Hugo D Critchley. 2013. "A Two-Way Road: Efferent and Afferent Pathways of Autonomic Activity in Emotion." *The Cambridge Handbook of Affective Neuroscience* (January 2017): 82–106.
- Harro, Jaanus. 2019. "Animal Models of Depression: Pros and Cons." *Cell and tissue research* 377(1): 5–20. doi:10.1007/s00441-018-2973-0.
- Hasan, Mazahir T., Ferdinand Althammer, Miriam Silva da Gouveia, Stephanie Goyon, Marina Eliava, Arthur Lefevre, Damien Kerspern, et al. 2019. "A Fear Memory Engram and Its Plasticity in the Hypothalamic Oxytocin System." *Neuron* 103(1): 133-146.e8. doi:10.1016/j.neuron.2019.04.029.
- Hassien, Alexa M., Francis Shue, Brian E. Bernier, and Michael R. Drew. 2020. "A Mouse Model of Stress-Enhanced Fear Learning Demonstrates Extinction-Sensitive and Extinction-Resistant Effects of Footshock Stress." *Behav Brain Res* 379. doi:10.1016/j.bbr.2019.112391.

- Hastings, Michael H, Elizabeth S Maywood, and Marco Brancaccio. 2018. "Generation of Circadian Rhythms in the Suprachiasmatic Nucleus." *Nature Reviews Neuroscience* 19(8): 453–69. doi:10.1038/s41583-018-0026-z.
- Hauner, Katherina K, James D. Howard, Christina Zelano, and Jay A. Gottfried. 2013. "Stimulus-Specific Enhancement of Fear Extinction during Slow-Wave Sleep." *Nature Neuroscience* 16(11): 1553–55. doi:10.1038/nn.3527.
- Hayashi, Yu, Mitsuaki Kashiwagi, Kosuke Yasuda, Reiko Ando, Mika Kanuka, Kazuya Sakai, and Shigeyoshi Itohara. 2015. "Cells of a Common Developmental Origin Regulate REM/Non-REM Sleep and Wakefulness in Mice." *Science (New York, N.Y.)* 350(6263): 957–61. doi:10.1126/science.aad1023.
- Headley, Drew, Vasiliki Kanta, Pinelopi Kyriazi, and Denis Pare. 2019. "EMBRACING COMPLEXITY IN DEFENSIVE NETWORKS." *Neuron* 103(2): 189–201. doi:10.4049/jimmunol.1801473.The.
- van der Helm, Els, Ninad Gujar, and Matthew P. Walker. 2010. "Sleep Deprivation Impairs the Accurate Recognition of Human Emotions." *Sleep* 33(3): 335–42. doi:10.1093/sleep/33.3.335.
- Henderson, Claire, Sara Evans-Lacko, and Graham Thornicroft. 2013. "Mental Illness Stigma, Help Seeking, and Public Health Programs." *American journal of public health* 103(5): 777–80. doi:10.2105/AJPH.2012.301056.
- Henderson, Fiona, Vincent Vialou, Salah El Mestikawy, and Véronique Fabre. 2017. "Effects of Social Defeat Stress on Sleep in Mice." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 11(November): 1–14. doi:10.3389/fnbeh.2017.00227.
- Hendrickson, Rebecca C, and Murray A Raskind. 2016. "Noradrenergic Dysregulation in the Pathophysiology of PTSD." *Experimental Neurology* 284: 181–95. doi:https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.05.014.
- Herzog, Philipp, and Tim Kaiser. 2022. "Is It Worth It to Personalize the Treatment of PTSD? – A Variance-Ratio Meta-Analysis and Estimation of Treatment Effect Heterogeneity in RCTs of PTSD." *Journal of Anxiety Disorders* 91: 102611. doi:https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2022.102611.

- Hirshkowitz, Max, Kaitlyn Whiton, Steven M Albert, Cathy Alessi, Oliviero Bruni, Lydia DonCarlos, Nancy Hazen, et al. 2015. "National Sleep Foundation's Sleep Time Duration Recommendations: Methodology and Results Summary." *Sleep health* 1(1): 40–43. doi:10.1016/j.sleh.2014.12.010.
- Hodes, Georgia E., and Dawson R. Kropp. 2023. "Sex as a Biological Variable in Stress and Mood Disorder Research." *Nature Mental Health* 1(7): 453–61. doi:10.1038/s44220-023-00083-3.
- Holbrook, T L, D B Hoyt, M B Stein, and W J Sieber. 2001. "Perceived Threat to Life Predicts Posttraumatic Stress Disorder after Major Trauma: Risk Factors and Functional Outcome." *The Journal of trauma* 51(2): 283–87. doi:10.1097/00005373-200108000-00010.
- Holen, A. 1990. *A Long-Term Outcome Study of Survivors from a Disaster: The Alexander L. Kielland Disaster in Perspective*. Department of Psychiatry, University of Oslo.
- Holland, Negin, Trevor W Robbins, and James B Rowe. 2021. "The Role of Noradrenaline in Cognition and Cognitive Disorders." *Brain : a journal of neurology* 144(8): 2243–56. doi:10.1093/brain/awab111.
- Hopper, James W, Janet E Osterman, and Bessel A Van Der Kolk. 1998. 4 *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma Exploring the Nature of Traumatic Memory: Combining Clinical Knowledge with Laboratory Methods*. The Haworth Maltreatment & Trauma Press, an imprint of The Haworth Press, Inc. <http://www.HaworthPress.com>.
- Horn, Sarah R, Robert H Pietrzak, Clyde Schechter, Evelyn J Bromet, Craig L Katz, Dori B Reissman, Roman Kotov, et al. 2016. "Latent Typologies of Posttraumatic Stress Disorder in World Trade Center Responders." *Journal of psychiatric research* 83: 151–59. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.08.018.
- Hudson, Steven M, Travis E Whiteside, Raymond A Lorenz, and Kurt A Wargo. 2012. "Prazosin for the Treatment of Nightmares Related to Posttraumatic Stress Disorder: A Review of the Literature." *The primary care companion for CNS disorders* 14(2). doi:10.4088/PCC.11r01222.

- Hurlocker, Margo C, Desirae N Vidaurri, Lisa-Ann J Cuccurullo, Kelly Maieritsch, and C Laurel Franklin. 2018. "Examining the Latent Structure Mechanisms for Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Major Depressive Disorder." *Journal of affective disorders* 229: 477–82. doi:10.1016/j.jad.2017.12.076.
- Inda, Maria Carmen, Elizaveta V. Muravieva, and Cristina M. Alberini. 2011. "Memory Retrieval and the Passage of Time: From Reconsolidation and Strengthening to Extinction." *Journal of Neuroscience* 31(5): 1635–43. doi:10.1523/JNEUROSCI.4736-10.2011.
- Jacobson, Kenneth A., Zhan-Guo Gao, Pierre Matricon, Matthew T. Eddy, and Jens Carlsson. 2022. "Adenosine A2A Receptor Antagonists: From Caffeine to Selective Non-xanthines." *British Journal of Pharmacology* 179(14): 3496–3511. doi:10.1111/bph.15103.
- Jagger-Rickels, Audreyana, David Rothlein, Anna Stumps, Travis Clark Evans, John Bernstein, William Milberg, Regina McGlinchey, Joseph DeGutis, and Michael Esterman. 2022. "An Executive Function Subtype of PTSD with Unique Neural Markers and Clinical Trajectories." *Translational psychiatry* 12(1): 262. doi:10.1038/s41398-022-02011-y.
- Jakšić, Nenad, Lovorka Brajković, Ena Ivezić, Radmila Topić, and Miro Jakovljević. 2012. "The Role of Personality Traits in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)." *Psychiatria Danubina* 24(3): 256–66.
- Janak, Patricia H., and Kay M. Tye. 2015. 517 Nature *From Circuits to Behaviour in the Amygdala*. Nature Publishing Group.
- Jeong, Min Jae, Changhee Lee, Kibong Sung, Jung Hoon Jung, Jung Hyun Pyo, and Joung Hun Kim. 2020. "Fear Response-Based Prediction for Stress Susceptibility to PTSD-like Phenotypes." *Molecular Brain* 13(1). doi:10.1186/s13041-020-00667-5.
- Jobson, Dan D, Yoshiki Hase, Andrew N Clarkson, and Rajesh N Kalaria. 2021. "The Role of the Medial Prefrontal Cortex in Cognition, Ageing and Dementia." *Brain Communications* 3(3). doi:10.1093/braincomms/fcab125.

- Johansen, Joshua P., Christopher K. Cain, Linnaea E. Ostroff, and Joseph E. LeDoux. 2011. "Molecular Mechanisms of Fear Learning and Memory." *Cell* 147(3): 509–24. doi:10.1016/j.cell.2011.10.009.
- John, Joshi, Ming-Fung Wu, Nigel T. Maidment, Hoa A. Lam, Lisa N. Boehmer, Melanie Patton, and Jerome M. Siegel. 2004. "Developmental Changes in CSF Hypocretin-1 (Orexin-A) Levels in Normal and Genetically Narcoleptic Doberman Pinschers." *The Journal of Physiology* 560(2): 587–92. doi:10.1113/jphysiol.2004.070573.
- Johnson, Matthew D, Harvey J Krahn, and Nancy L Galambos. 2023. "Perceived Stress Trajectories from Age 25 to 50 Years." *International Journal of Behavioral Development* 47(3): 233–42. doi:10.1177/01650254221150887.
- Jongedijk, Ruud A, Niels van der Aa, Joris F G Haagen, Paul A Boelen, and Rolf J Kleber. 2019. "Symptom Severity in PTSD and Comorbid Psychopathology: A Latent Profile Analysis among Traumatized Veterans." *Journal of anxiety disorders* 62: 35–44. doi:10.1016/j.janxdis.2018.11.004.
- Joseph, Shaylyn, Dunja Knezevic, Reza Zomorodi, Daniel M. Blumberger, Zafiris J. Daskalakis, Benoit H. Mulsant, Bruce G. Pollock, et al. 2021. "Dorsolateral Prefrontal Cortex Excitability Abnormalities in Alzheimer's Dementia: Findings from Transcranial Magnetic Stimulation and Electroencephalography Study." *International Journal of Psychophysiology* 169: 55–62. doi:10.1016/j.ijpsycho.2021.08.008.
- Josselyn, Sheena A., Stefan Köhler, and Paul W. Frankland. 2015. "Finding the Engram." *Nature Reviews Neuroscience* 16(9): 521–34. doi:10.1038/nrn4000.
- Jovanovic, Tanja, Andrew Kazama, Jocelyne Bachevalier, and Michael Davis. 2012. "Impaired Safety Signal Learning May Be a Biomarker of PTSD." *Neuropharmacology* 62(2): 695–704. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.02.023.
- Kalinchuk, A V, Y Lu, D Stenberg, P A Rosenberg, and T Porkka-Heiskanen. 2006. "Nitric Oxide Production in the Basal Forebrain Is Required for Recovery Sleep." *Journal of neurochemistry* 99(2): 483–98. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04077.x.
- Kalinchuk, Anna V, Anna-Sofia Urrila, Lauri Alanko, Silja Heiskanen, Henna-Kaisa Wigren, Maricel Suomela, Dag Stenberg, and Tarja Porkka-Heiskanen. 2003. "Local

- Energy Depletion in the Basal Forebrain Increases Sleep." *The European journal of neuroscience* 17(4): 863–69. doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02532.x.
- Kalmbach, David A, Jason R Anderson, and Christopher L Drake. 2018. "The Impact of Stress on Sleep: Pathogenic Sleep Reactivity as a Vulnerability to Insomnia and Circadian Disorders." *Journal of sleep research* 27(6): e12710. doi:10.1111/jsr.12710.
- Kamphuis, Jeanine, Marike Lancel, Jaap M Koolhaas, and Peter Meerlo. 2015. "Deep Sleep after Social Stress: NREM Sleep Slow-Wave Activity Is Enhanced in Both Winners and Losers of a Conflict." *Brain, behavior, and immunity* 47: 149–54. doi:10.1016/j.bbi.2014.12.022.
- Kaouane, Nadia, Yves Porte, Monique Vallée, Laurent Brayda-Bruno, Nicole Mons, Ludovic Calandreau, Aline Marighetto, Pier Vincenzo Piazza, and Aline Desmedt. 2012. "Glucocorticoids Can Induce PTSD-like Memory Impairments in Mice." *Science (New York, N.Y.)* 335(6075): 1510–13. doi:10.1126/science.1207615.
- Kaur Satvinder AND Thankachan, Stephen A N D Begum Suraiya A N D Liu Meng A N D Blanco-Centurion Carlos A N D Shiromani Priyattam J. 2009. "Hypocretin-2 Saporin Lesions of the Ventrolateral Periaqueductal Gray (VIPAG) Increase REM Sleep in Hypocretin Knockout Mice." *PLOS ONE* 4(7): 1–19. doi:10.1371/journal.pone.0006346.
- Kelly, Monica R, Salam Zeineddine, Michael N Mitchell, Abdulghani Sankari, Nishtha Pandya, Sean Carroll, Q Afifa Shamim-Uzzaman, et al. 2023. "Insomnia Severity Predicts Depression, Anxiety, and Posttraumatic Stress Disorder in Veterans with Spinal Cord Injury or Disease: A Cross-Sectional Observational Study." *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 19(4): 695–701. doi:10.5664/jcsm.10410.
- Kelman, B B. 1999. "The Sleep Needs of Adolescents." *The Journal of school nursing : the official publication of the National Association of School Nurses* 15(3): 14–19.
- Kelmendi, Benjamin, Thomas G. Adams, Stephanie Yarnell, Steven Southwick, Chadi G. Abdallah, and John H. Krystal. 2016. "PTSD: From Neurobiology to Pharmacological

- Treatments." *European Journal of Psychotraumatology* 7(1): 31858. doi:10.3402/EJPT.V7.31858.
- Kessler, R C, A Sonnega, E Bromet, M Hughes, and C B Nelson. 1995. "Posttraumatic Stress Disorder in the National Comorbidity Survey." *Archives of general psychiatry* 52(12): 1048–60. doi:10.1001/archpsyc.1995.03950240066012.
- Kilpatrick, Dean G, Benjamin E Saunders, Angelynne Amick-McMullan, Connie L Best, Lois J Veronen, and Heidi S Resnick. 1989. "Victim and Crime Factors Associated with the Development of Crime-Related Post-Traumatic Stress Disorder." *Behavior Therapy* 20(2): 199–214. doi:https://doi.org/10.1016/S0005-7894(89)80069-3.
- Kim, Eun Joo, Omer Horovitz, Blake A. Pellman, Lancy Mimi Tan, Qiuling Li, Gal Richter-Levin, and Jeansok J. Kim. 2013. "Dorsal Periaqueductal Gray-Amygdala Pathway Conveys Both Innate and Learned Fear Responses in Rats." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110(36): 14795–800. doi:10.1073/pnas.1310845110.
- Kim, Joshua, Xiangyu Zhang, Shruti Muralidhar, Sarah A. LeBlanc, and Susumu Tonegawa. 2017. "Basolateral to Central Amygdala Neural Circuits for Appetitive Behaviors." *Neuron* 93(6): 1464-1479.e5. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.034.
- King, Anthony P, Stefanie R Block, Rebecca K Sripada, Sheila A M Rauch, Katherine E Porter, Todd K Favorite, Nicholas Giardino, and Israel Liberzon. 2016. "A Pilot Study of Mindfulness-Based Exposure Therapy in OEF/OIF Combat Veterans with PTSD: Altered Medial Frontal Cortex and Amygdala Responses in Social-Emotional Processing." *Frontiers in psychiatry* 7: 154. doi:10.3389/fpsy.2016.00154.
- King, Anthony P, Stefanie R Block, Rebecca K Sripada, Sheila Rauch, Nicholas Giardino, Todd Favorite, Michael Angst, et al. 2016. "ALTERED DEFAULT MODE NETWORK (DMN) RESTING STATE FUNCTIONAL CONNECTIVITY FOLLOWING A MINDFULNESS-BASED EXPOSURE THERAPY FOR POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER (PTSD) IN COMBAT VETERANS OF AFGHANISTAN AND IRAQ." *Depression and anxiety* 33(4): 289–99. doi:10.1002/da.22481.
- Kitamura, Shingo, Yasuko Katayose, Kyoko Nakazaki, Yuki Motomura, Kentaro Oba, Ruri Katsunuma, Yuri Terasawa, et al. 2016. "Estimating Individual Optimal Sleep

- Duration and Potential Sleep Debt." *Scientific reports* 6: 35812. doi:10.1038/srep35812.
- Kobayashi, Ihuri, Jessica M. Boarts, and Douglas L. Delahanty. 2007. "Polysomnographically Measured Sleep Abnormalities in PTSD: A Meta-Analytic Review." *Psychophysiology* 44(4): 660–69. doi:10.1111/j.1469-8986.2007.537.x.
- Koffel, Erin, Imran S. Khawaja, and Anne Germain. 2016. "Sleep Disturbances in Posttraumatic Stress Disorder: Updated Review and Implications for Treatment." *Psychiatric Annals* 46(3): 173–76. doi:10.3928/00485713-20160125-01.
- Koffel, Erin, Melissa A Polusny, Paul A Arbisi, and Christopher R Erbes. 2013. "Pre-Deployment Daytime and Nighttime Sleep Complaints as Predictors of Post-Deployment PTSD and Depression in National Guard Troops." *Journal of anxiety disorders* 27(5): 512–19. doi:10.1016/j.janxdis.2013.07.003.
- Kolb, Bryan, and Robbin Gibb. 2011. "Brain Plasticity and Behaviour in the Developing Brain." *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent* 20(4): 265–76.
- Kompotis, Konstantinos, Jeffrey Hubbard, Yann Emmenegger, Aurore Perrault, Michel Mühlethaler, Sophie Schwartz, Laurence Bayer, and Paul Franken. 2019. "Rocking Promotes Sleep in Mice through Rhythmic Stimulation of the Vestibular System." *Current Biology* 29(3): 392-401.e4. doi:10.1016/j.cub.2018.12.007.
- Koolhaas, J M, S M Korte, S F De Boer, B J Van Der Vegt, C G Van Reenen, H Hopster, I C De Jong, M A Ruis, and H J Blokhuis. 1999. "Coping Styles in Animals: Current Status in Behavior and Stress-Physiology." *Neuroscience and biobehavioral reviews* 23(7): 925–35. doi:10.1016/s0149-7634(99)00026-3.
- Korem, Nachshon, and Irit Akirav. 2014. "Cannabinoids Prevent the Effects of a Footshock Followed by Situational Reminders on Emotional Processing." *Neuropsychopharmacology* 39(12): 2709–22. doi:10.1038/npp.2014.132.
- Koutsikou, Stella, Richard Apps, and Bridget M. Lumb. 2017. "Top down Control of Spinal Sensorimotor Circuits Essential for Survival." *Journal of Physiology* 595(13): 4151–58. doi:10.1113/JP273360.

- Koutsikou, Stella, Jonathan J Crook, Emma V Earl, J Lianne Leith, Thomas C Watson, Bridget M Lumb, and Richard Apps. 2014. "Neural Substrates Underlying Fear-Evoked Freezing: The Periaqueductal Grey-Cerebellar Link." *Journal of Physiology* 592(10): 2197–2213. doi:10.1113/JPHYSIOL.2013.268714.
- Kovács, Krisztina J. 1998. "Invited Review C-Fos as a Transcription Factor: A Stressful (Re)View from a Functional Map." *Neurochemistry International* 33(4): 287–97. doi:https://doi.org/10.1016/S0197-0186(98)00023-0.
- Kovács, László Ákos, Josef Andreas Schiessl, Anna Elisabeth Nafz, Valér Csernus, and Balázs Gaszner. 2018. "Both Basal and Acute Restraint Stress-Induced c-Fos Expression Is Influenced by Age in the Extended Amygdala and Brainstem Stress Centers in Male Rats." *Frontiers in Aging Neuroscience* 10(AUG): 1–20. doi:10.3389/fnagi.2018.00248.
- Kredlow, M Alexandra., Robert J. Fenster, Emma S. Laurent, Kerry J. Ressler, and Elizabeth A. Phelps. 2022. "Prefrontal Cortex, Amygdala, and Threat Processing: Implications for PTSD." *Neuropsychopharmacology* 47(1): 247–59. doi:10.1038/s41386-021-01155-7.
- Kremer, Mélanie, Léa J Becker, Michel Barrot, and Ipek Yalcin. 2021. "How to Study Anxiety and Depression in Rodent Models of Chronic Pain?" *European Journal of Neuroscience* 53(1): 236–70. doi:https://doi.org/10.1111/ejn.14686.
- Kroeger, Daniel, Gianna Absi, Celia Gagliardi, Sathyajit S. Bandaru, Joseph C. Madara, Loris L. Ferrari, Elda Arrigoni, et al. 2018. "Galanin Neurons in the Ventrolateral Preoptic Area Promote Sleep and Heat Loss in Mice." *Nature Communications* 9(1). doi:10.1038/s41467-018-06590-7.
- Kroeger, Daniel, Loris L. Ferrari, Gaetan Petit, Carrie E. Mahoney, Patrick M. Fuller, Elda Arrigoni, and Thomas E. Scammell. 2017. "Cholinergic, Glutamatergic, and GABAergic Neurons of the Pedunculopontine Tegmental Nucleus Have Distinct Effects on Sleep/Wake Behavior in Mice." *Journal of Neuroscience* 37(5): 1352–66. doi:10.1523/JNEUROSCI.1405-16.2016.
- Krystal, Andrew D. 2012. "Psychiatric Disorders and Sleep." *Neurologic clinics* 30(4): 1389–1413. doi:10.1016/j.ncl.2012.08.018.

- Kuhn, Brittany N., Peter W. Kalivas, and Ana Clara Bobadilla. 2019. "Understanding Addiction Using Animal Models." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 13. doi:10.3389/fnbeh.2019.00262.
- Lacroix, Marie Masako, Gaetan de Lavilléon, Julie Lefort, Karim El Kanbi, Sophie Bagur, Samuel Laventure, Yves Dauvilliers, Christelle Peyron, and Karim Benchenane. 2018. "Improved Sleep Scoring in Mice Reveals Human-like Stages." *bioRxiv*: 489005.
- LaFollette, Megan R, Marguerite E O'Haire, Sylvie Cloutier, Whitney B Blankenberger, and Brianna N Gaskill. 2017. "Rat Tickling: A Systematic Review of Applications, Outcomes, and Moderators." *PloS one* 12(4): e0175320. doi:10.1371/journal.pone.0175320.
- Lancel, Marike, Hein J F van Marle, Maaïke M Van Veen, and Annette M van Schagen. 2021. "Disturbed Sleep in PTSD: Thinking Beyond Nightmares." *Frontiers in psychiatry* 12: 767760. doi:10.3389/fpsyt.2021.767760.
- Laorden, Maria Luisa, Maria Teresa Castells, and Maria Victoria Milanés. 2003. "Effects of U-50488H and U-50488H Withdrawal on c-Fos Expression in the Rat Paraventricular Nucleus. Correlation with c-Fos in Brainstem Catecholaminergic Neurons." *British journal of pharmacology* 138(8): 1544–52. doi:10.1038/sj.bjp.0705179.
- Larsen, Sadie E, C J Eubanks Fleming, and Patricia A Resick. 2019. "Residual Symptoms Following Empirically Supported Treatment for PTSD." *Psychological trauma: theory, research, practice and policy* 11(2): 207–15. doi:10.1037/tra0000384.
- Lasseter, Heather C., Xiaohu Xie, Donna R. Ramirez, and Rita A. Fuchs. 2010. "Prefrontal Cortical Regulation of Drug Seeking in Animal Models of Drug Relapse." In , 101–17. doi:10.1007/7854_2009_19.
- Lázaro-Muñoz, Gabriel, Joseph E. LeDoux, and Christopher K. Cain. 2010. "Sidman Instrumental Avoidance Initially Depends on Lateral and Basal Amygdala and Is Constrained by Central Amygdala-Mediated Pavlovian Processes." *Biological Psychiatry* 67(12): 1120–27. doi:10.1016/j.biopsych.2009.12.002.

- Lazarus, Michael, Jiang-Fan Chen, Zhi-Li Huang, Yoshihiro Urade, and Bertil B Fredholm. 2019. "Adenosine and Sleep." In *Sleep-Wake Neurobiology and Pharmacology*, eds. Hans-Peter Landolt and Derk-Jan Dijk. Cham: Springer International Publishing, 359–81. doi:10.1007/164_2017_36.
- Lazarus, Richard S, and Susan Folkman. 1984. *Stress, Appraisal, and Coping*. Springer publishing company.
- LeDoux, Joseph E. 2000. "Emotion Circuits in the Brain." *Annual review of neuroscience* 23: 155–84. doi:10.1146/ANNUREV.NEURO.23.1.155.
- LeDoux, Joseph E. 2003. "The Emotional Brain, Fear, and the Amygdala." *Cellular and Molecular Neurobiology* 23(4–5): 727–38. doi:10.1023/A:1025048802629.
- LeDoux, Joseph E. 2012. "Rethinking the Emotional Brain." *Neuron* 73(4): 653–76. doi:110.1016/j.neuron.2012.02.004.
- LeDoux, Joseph E., J. Iwata, P. Cicchetti, and D. J. Reis. 1988. "Different Projections of the Central Amygdaloid Nucleus Mediate Autonomic and Behavioral Correlates of Conditioned Fear." *Journal of Neuroscience* 8(7): 2517–29. doi:10.1523/jneurosci.08-07-02517.1988.
- Lee, Eun-Hyun. 2012. "Review of the Psychometric Evidence of the Perceived Stress Scale." *Asian nursing research* 6(4): 121–27. doi:10.1016/j.anr.2012.08.004.
- de Leeuw, Frank-Erik, Frederik Barkhof, and Philip Scheltens. 2004. "White Matter Lesions and Hippocampal Atrophy in Alzheimer's Disease." *Neurology* 62(2): 310–12. doi:10.1212/01.WNL.0000103289.03648.AD.
- Leistner, Carolin, and Andreas Menke. 2020. "Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Stress." *Handbook of clinical neurology* 175: 55–64. doi:10.1016/B978-0-444-64123-6.00004-7.
- Lewis, Catrin, Katie Lewis, Neil Kitchiner, Samantha Isaac, Ian Jones, and Jonathan I Bisson. 2020. "Sleep Disturbance in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review and Meta-Analysis of Actigraphy Studies." *European journal of psychotraumatology* 11(1): 1767349. doi:10.1080/20008198.2020.1767349.

- Li, Jun Nan, and Patrick L. Sheets. 2018. "The Central Amygdala to Periaqueductal Gray Pathway Comprises Intrinsically Distinct Neurons Differentially Affected in a Model of Inflammatory Pain." *Journal of Physiology* 596(24): 6289–6305. doi:10.1113/JP276935.
- Liberzon, I, and E A Young. 1997. "Effects of Stress and Glucocorticoids on CNS Oxytocin Receptor Binding." *Psychoneuroendocrinology* 22(6): 411–22. doi:10.1016/s0306-4530(97)00045-0.
- van Liempt, Saskia, Eric Vermetten, Elbert Geuze, and Herman G M Westenberg. 2006. "Pharmacotherapy for Disordered Sleep in Post-Traumatic Stress Disorder: A Systematic Review." *International clinical psychopharmacology* 21(4): 193–202. doi:10.1097/00004850-200607000-00001.
- Lin, Ling, Juliette Faraco, Robin Li, Hiroshi Kadotani, William Rogers, Xiaoyan Lin, Xiaohong Qiu, et al. 1999. "The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the Hypocretin (Orexin) Receptor 2 Gene." *Cell* 98(3): 365–76. doi:10.1016/S0092-8674(00)81965-0.
- Lin, Xiaoxiao, Christy A. Itoga, Sharif Taha, Ming H. Li, Ryan Chen, Kirolos Sami, Fulvia Berton, Walter Francesconi, and Xiangmin Xu. 2018. "C-Fos Mapping of Brain Regions Activated by Multi-Modal and Electric Foot Shock Stress." *Neurobiology of Stress* 8(February): 92–102. doi:10.1016/j.yjnstr.2018.02.001.
- Lindsley, D B, L H Schreiner, W B Knowles, and H W Magoun. 1950. "Behavioral and EEG Changes Following Chronic Brain Stem Lesions in the Cat." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 2(1): 483–98. doi:https://doi.org/10.1016/0013-4694(50)90086-1.
- Linnman, Clas, Eric A. Moulton, Gabi Barmettler, Lino Becerra, and David Borsook. 2012. "Neuroimaging of the Periaqueductal Gray: State of the Field." *NeuroImage* 60(1): 505–22. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.095.
- Lisieski, Michael J., Andrew L. Eagle, Alana C. Conti, Israel Liberzon, and Shane A. Perrine. 2018. "Single-Prolonged Stress: A Review of Two Decades of Progress in a Rodent Model of Post-Traumatic Stress Disorder." *Frontiers in Psychiatry* 9(MAY): 1–22. doi:10.3389/fpsy.2018.00196.

- Litz, B T, S M Orsillo, D Kaloupek, and F Weathers. 2000. "Emotional Processing in Posttraumatic Stress Disorder." *Journal of abnormal psychology* 109(1): 26–39. doi:10.1037//0021-843x.109.1.26.
- Liu, Qing, Jian Zhu, and Wenjuan Zhang. 2022. "The Efficacy of Mindfulness-Based Stress Reduction Intervention 3 for Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) Symptoms in Patients with PTSD: A Meta-Analysis of Four Randomized Controlled Trials." *Stress and health : journal of the International Society for the Investigation of Stress* 38(4): 626–36. doi:10.1002/smi.3138.
- Liu, X., X. Tang, and L. D. Sanford. 2009. "Stressor Controllability and Fos Expression in Stress Regulatory Regions in Mice." *Physiology and Behavior* 97(3–4): 321–26. doi:10.1016/j.physbeh.2009.02.038.
- Liu, Xianling, Xiangdong Tang, and Larry D. Sanford. 2003. "Fear-Conditioned Suppression of REM Sleep: Relationship to Fos Expression Patterns in Limbic and Brainstem Regions in BALB/CJ Mice." *Brain Research* 991(1–2): 1–17. doi:10.1016/j.brainres.2003.07.003.
- Liu, Yu-Wei, Jing Li, and Jiang-Hong Ye. 2010. "Histamine Regulates Activities of Neurons in the Ventrolateral Preoptic Nucleus." *The Journal of physiology* 588(Pt 21): 4103–16. doi:10.1113/jphysiol.2010.193904.
- Lovick, Thelma A., and Hélio Zangrossi. 2021. "Effect of Estrous Cycle on Behavior of Females in Rodent Tests of Anxiety." *Frontiers in Psychiatry* 12(August): 1–20. doi:10.3389/fpsy.2021.711065.
- Lu, Jun, Alvhild A. Bjorkum, Man Xu, Stephanie E. Gaus, Priyattam J. Shiromani, and Clifford B. Saper. 2002. "Selective Activation of the Extended Ventrolateral Preoptic Nucleus during Rapid Eye Movement Sleep." *Journal of Neuroscience* 22(11): 4568–76. doi:10.1523/jneurosci.22-11-04568.2002.
- Lu, Jun, Mary Ann Greco, Priyattam Shiromani, and Clifford B. Saper. 2000. "Effect of Lesions of the Ventrolateral Preoptic Nucleus on NREM and REM Sleep." *Journal of Neuroscience* 20(10): 3830–42. doi:10.1523/jneurosci.20-10-03830.2000.

- Lu, Jun, David Sherman, Marshall Devor, and Clifford B Saper. 2006. "A Putative Flip-Flop Switch for Control of REM Sleep." *Nature* 441(7093): 589–94. doi:10.1038/nature04767.
- Lynch, Kristin, Margaret M. Keane, and Mieke Verfaellie. 2020. "The Status of Semantic Memory in Medial Temporal Lobe Amnesia Varies with Demands on Scene Construction." *Cortex* 131: 114–22. doi:10.1016/j.cortex.2020.07.005.
- Machida, Mayumi, Laurie L. Wellman, Maireen E. Fitzpatrick, Olga Hallum, Amy M. Sutton, György Lonart, and Larry D. Sanford. 2017. "Effects of Optogenetic Inhibition of BLA on Sleep Brief Optogenetic Inhibition of the Basolateral Amygdala in Mice Alters Effects of Stressful Experiences on Rapid Eye Movement Sleep." *Sleep* 40(4). doi:10.1093/sleep/zsx020.
- Machida, Mayumi, Linghui Yang, Laurie L. Wellman, and Larry D. Sanford. 2013. "Effects of Stressor Predictability on Escape Learning and Sleep in Mice." *Sleep* 36(3): 421–30. doi:10.5665/sleep.2464.
- MacNamara, Annmarie, Christine A. Rabinak, Amy E. Kennedy, Daniel A. Fitzgerald, Israel Liberzon, Murray B. Stein, and K. Luan Phan. 2016. "Emotion Regulatory Brain Function and SSRI Treatment in PTSD: Neural Correlates and Predictors of Change." *Neuropsychopharmacology* 41(2): 611–18. doi:10.1038/npp.2015.190.
- Madan, Vibha, Francis X. Brennan, Graziella L. Mann, Apryle A. Horbal, Gregory A. Dunn, Richard J. Ross, and Adrian R. Morrison. 2008. "Long-Term Effect of Cued Fear Conditioning on REM Sleep Microarchitecture in Rats." *Sleep* 31(4): 497–503. doi:10.1093/sleep/31.4.497.
- Maercker, Andreas, Marylene Cloitre, Rahel Bachem, Yolanda R Schlumpf, Brigitte Khoury, Caitlin Hitchcock, and Martin Bohus. 2022. "Complex Post-Traumatic Stress Disorder." *Lancet (London, England)* 400(10345): 60–72. doi:10.1016/S0140-6736(22)00821-2.
- Mahan, Amy L, and Kerry J Ressler. 2012. "Fear Conditioning, Synaptic Plasticity and the Amygdala: Implications for Posttraumatic Stress Disorder." *Trends in Neurosciences* 35(1): 24–35. doi:10.1016/j.tins.2011.06.007.

- Marchette, Renata Cristina Nunes, Maíra Assunção Bicca, Evelyn Cristina da Silva Santos, and Thereza Christina Monteiro de Lima. 2018. "Distinctive Stress Sensitivity and Anxiety-like Behavior in Female Mice: Strain Differences Matter." *Neurobiology of Stress* 9(August): 55–63. doi:10.1016/j.ynstr.2018.08.002.
- Margolies, Skye Ochsner, Bruce Rybarczyk, Scott R Vrana, David J Leszczyszyn, and John Lynch. 2013. "Efficacy of a Cognitive-Behavioral Treatment for Insomnia and Nightmares in Afghanistan and Iraq Veterans with PTSD." *Journal of clinical psychology* 69(10): 1026–42. doi:10.1002/jclp.21970.
- Marinesco, S, C Bonnet, and R Cespuglio. 1999. "Influence of Stress Duration on the Sleep Rebound Induced by Immobilization in the Rat: A Possible Role for Corticosterone." *Neuroscience* 92(3): 921–33. doi:10.1016/s0306-4522(99)00045-7.
- Marmar, Charles R, Thomas C Neylan, and Frank B Schoenfeld. 2002. "New Directions in the Pharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder." *The Psychiatric quarterly* 73(4): 259–70. doi:10.1023/a:1020459916113.
- Martin, Alicia, Mark Naunton, Sam Kosari, Gregory Peterson, Jackson Thomas, and Julia K. Christenson. 2021. "Treatment Guidelines for PTSD: A Systematic Review." *Journal of Clinical Medicine* 10(18): 1–14. doi:10.3390/jcm10184175.
- McCauley, Jenna L., Therese Killeen, Daniel F. Gros, Kathleen T. Brady, and Sudie E. Back. 2012. "Posttraumatic Stress Disorder and Co-occurring Substance Use Disorders: Advances in Assessment and Treatment." *Clinical Psychology: Science and Practice* 19(3): 283–304. doi:10.1111/cpsp.12006.
- McDevitt, Ross A, Patricia Szot, Michael V Baratta, Sondra T Bland, Sylvia S White, Steven F Maier, and John F Neumaier. 2009. "Stress-Induced Activity in the Locus Coeruleus Is Not Sensitive to Stressor Controllability." *Brain Research* 6(17): 109–18. doi:10.1016/j.brainres.2009.06.017.
- McGinty, Dennis J, and Ronald M Harper. 1976. "Dorsal Raphe Neurons: Depression of Firing during Sleep in Cats." *Brain Research* 101(3): 569–75. doi:https://doi.org/10.1016/0006-8993(76)90480-7.

- Meerlo, P, E A de Bruin, A M Strijkstra, and S Daan. 2001. "A Social Conflict Increases EEG Slow-Wave Activity during Subsequent Sleep." *Physiology & behavior* 73(3): 331–35. doi:10.1016/s0031-9384(01)00451-6.
- Meerlo, Peter, Amy Easton, Bernard M. Bergmann, and Fred W. Turek. 2001. "Restraint Increases Prolactin and REM Sleep in C57BL/6J Mice but Not in BALB/CJ Mice." *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 281(3 50-3): 846–54. doi:10.1152/ajpregu.2001.281.3.r846.
- Meerlo, Peter, and Fred W Turek. 2001. "Effects of Social Stimuli on Sleep in Mice: Non-Rapid-Eye-Movement (NREM) Sleep Is Promoted by Aggressive Interaction but Not by Sexual Interaction." *Brain Research* 907(1): 84–92. doi:https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02603-8.
- Mehta, Pranjal H., and Samuel D. Gosling. 2008. "Bridging Human and Animal Research: A Comparative Approach to Studies of Personality and Health." *Brain, Behavior, and Immunity* 22(5): 651–61. doi:10.1016/j.bbi.2008.01.008.
- Mellman, T A, A Kumar, R Kulick-Bell, M Kumar, and B Nolan. 1995. "Nocturnal/Daytime Urine Noradrenergic Measures and Sleep in Combat-Related PTSD." *Biological psychiatry* 38(3): 174–79. doi:10.1016/0006-3223(94)00238-X.
- Mendoza, Jorge. 2021. "Nighttime Light Hurts Mammalian Physiology: What Diurnal Rodent Models Are Telling Us." *Clocks and Sleep* 3(2): 236–50. doi:10.3390/clockssleep3020014.
- Menz, M. M., J. S. Rihm, N. Salari, J. Born, R. Kalisch, H. C. Pape, L. Marshall, and C. Büchel. 2013. "The Role of Sleep and Sleep Deprivation in Consolidating Fear Memories." *NeuroImage* 75: 87–96. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.03.001.
- Menz, Mareike M., Julia S. Rihm, and Christian Bcüche. 2016. "Rem Sleep Is Causal to Successful Consolidation of Dangerous and Safety Stimuli and Reduces Return of Fear after Extinction." *Journal of Neuroscience* 36(7): 2148–60. doi:10.1523/JNEUROSCI.3083-15.2016.
- Messent, Philip. 2013. "DSM-5." *Clinical child psychology and psychiatry* 18(4): 479–82. doi:10.1177/1359104513502138.

- Milanak, Melissa E, Kelly L Zuromski, Ian Cero, Allison K Wilkerson, Heidi S Resnick, and Dean G Kilpatrick. 2019. "Traumatic Event Exposure, Posttraumatic Stress Disorder, and Sleep Disturbances in a National Sample of U.S. Adults." *Journal of traumatic stress* 32(1): 14–22. doi:10.1002/jts.22360.
- Milanovic, Snezana, Jelena Radulovic, Olgica Laban, Oliver Stiedl, Fritz Henn, and Joachim Spiess. 1998. "Production of the Fos Protein after Contextual Fear Conditioning of C57BL/6N Mice." *Brain Research* 784(1–2): 37–47. doi:10.1016/S0006-8993(97)01266-3.
- Miller, Earl K. 2007. "The Prefrontal Cortex and Cognitive Control." *Nature Reviews Neuroscience* 1(October): 137–54.
- Miller, M W. 2003. "Personality and the Etiology and Expression of PTSD: A Three-Factor Model Perspective." *Clinical Psychology Science and Practice* 10: 373–93. doi:10.1093/clipsy/bpg040.
- Miller, Mark W, Jennifer L Greif, and Alethea A Smith. 2003. "Multidimensional Personality Questionnaire Profiles of Veterans with Traumatic Combat Exposure: Externalizing and Internalizing Subtypes." *Psychological assessment* 15(2): 205–15. doi:10.1037/1040-3590.15.2.205.
- Miller, Mark W, and Erika J Wolf. 2013. "NIH Public Access." 26(5): 599–607. doi:10.1016/j.janxdis.2012.02.016.Personality.
- Mitchell, Julia R., Sean G. Trettel, Anna J. Li, Sierra Wasielewski, Kylie A. Huckleberry, Michaela Fanikos, Emily Golden, Mikaela A. Laine, and Rebecca M. Shansky. 2022. "Darting across Space and Time: Parametric Modulators of Sex-Biased Conditioned Fear Responses." *Learning and Memory* 29(7): 171–80. doi:10.1101/lm.053587.122.
- Mitra, Rupshi, Shantanu Jadhav, Bruce S. McEwen, Ajai Vyas, and Sumantra Chattarji. 2005. "Stress Duration Modulates the Spatiotemporal Patterns of Spine Formation in the Basolateral Amygdala." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102(26): 9371–76. doi:10.1073/PNAS.0504011102/ASSET/09F39965-0DCD-4B6F-8C20-0D6C2AF0C581/ASSETS/GRAPHIC/ZPQ0260586800002.JPEG.

- Mong, Jessica A., and Danielle M. Cusmano. 2016. "Sex Differences in Sleep: Impact of Biological Sex and Sex Steroids." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 371(1688). doi:10.1098/rstb.2015.0110.
- Moorman, David E., and Gary Aston-Jones. 2023. "Prelimbic and Infralimbic Medial Prefrontal Cortex Neuron Activity Signals Cocaine Seeking Variables across Multiple Timescales." *Psychopharmacology* 240(3): 575–94. doi:10.1007/s00213-022-06287-2.
- Morairty, S, D Rainnie, R McCarley, and R Greene. 2004. "Disinhibition of Ventrolateral Preoptic Area Sleep-Active Neurons by Adenosine: A New Mechanism for Sleep Promotion." *Neuroscience* 123(2): 451–57. doi:10.1016/j.neuroscience.2003.08.066.
- Moreno, Nerea, and Agustín González. 2007. "Evolution of the Amygdaloid Complex in Vertebrates, with Special Reference to the Anamnio-Amniotic Transition." *Journal of Anatomy* 211(2): 151–63. doi:10.1111/j.1469-7580.2007.00780.x.
- Morin, Charles M. 2006. "Cognitive-Behavioral Therapy of Insomnia." *Sleep Medicine Clinics* 1(3): 375–86. doi:10.1016/j.jsmc.2006.06.008.
- Moser, Doris, Peter Anderer, Georg Gruber, Silvia Parapatics, Erna Loretz, Marion Boeck, Gerhard Kloesch, et al. 2009. "Sleep Classification According to AASM and Rechtschaffen & Kales: Effects on Sleep Scoring Parameters." *Sleep* 32(2): 139–49. doi:10.1093/sleep/32.2.139.
- Mozhui, Khyobeni, Rose Marie Karlsson, Thomas L. Kash, Jessica Ihne, Maxine Norcross, Sachin Patel, Mollie R. Farrell, et al. 2010. "Strain Differences in Stress Responsivity Are Associated with Divergent Amygdala Gene Expression and Glutamate-Mediated Neuronal Excitability." *Journal of Neuroscience* 30(15): 5357–67. doi:10.1523/JNEUROSCI.5017-09.2010.
- Mueller, Anka D, Peter Meerlo, Dennis McGinty, and Ralph E Mistlberger. 2015. "Sleep and Adult Neurogenesis: Implications for Cognition and Mood." In *Sleep, Neuronal Plasticity and Brain Function*, eds. Peter Meerlo, Ruth M Benca, and Ted Abel. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 151–81. doi:10.1007/7854_2013_251.

- Müller-Engelmann, Meike, Susanne Wunsch, Marina Volk, and Regina Steil. 2017. "Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) as a Standalone Intervention for Posttraumatic Stress Disorder after Mixed Traumatic Events: A Mixed-Methods Feasibility Study." *Frontiers in psychology* 8: 1407. doi:10.3389/fpsyg.2017.01407.
- Murkar, Anthony L.A., and Joseph De Koninck. 2018. "Consolidative Mechanisms of Emotional Processing in REM Sleep and PTSD." *Sleep Medicine Reviews* 41: 173–84. doi:10.1016/j.smrv.2018.03.001.
- Murphy, D, J Ross, W Busuttil, N Greenberg, and C Armour. 2019. "A Latent Profile Analysis of PTSD Symptoms among UK Treatment Seeking Veterans." *European journal of psychotraumatology* 10(1): 1558706. doi:10.1080/20008198.2018.1558706.
- do Nascimento, Ezequiel Batista, Aline Lima Dierschnabel, André de Macêdo Medeiros, Deborah Suchecki, Regina Helena Silva, and Alessandra Mussi Ribeiro. 2019. "Memory Impairment Induced by Different Types of Prolonged Stress Is Dependent on the Phase of the Estrous Cycle in Female Rats." *Hormones and Behavior* 115: 104563. doi:https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.104563.
- Navarro-Sanchis, Cristina, Olivier Brock, Raphaelle Winsky-Sommerer, and Sandrine Thuret. 2017. "Modulation of Adult Hippocampal Neurogenesis by Sleep: Impact on Mental Health." *Frontiers in Neural Circuits* 11(October): 1–14. doi:10.3389/fncir.2017.00074.
- Nematipour, Behzad, Marko Bračić, and Ulrich Krohs. 2022. "Cognitive Bias in Animal Behavior Science: A Philosophical Perspective." *Animal Cognition* 25(4): 975–90. doi:10.1007/s10071-022-01647-z.
- Newport, D Jeffrey, and Charles B Nemeroff. 2003. "Neurobiology of Posttraumatic." I(3).
- Nicholson, Andrew A, Karl J Friston, Peter Zeidman, Sherain Harricharan, Margaret C McKinnon, Maria Densmore, Richard W J Neufeld, et al. 2017. "Dynamic Causal Modeling in PTSD and Its Dissociative Subtype: Bottom-up versus Top-down Processing within Fear and Emotion Regulation Circuitry." *Human brain mapping* 38(11): 5551–61. doi:10.1002/hbm.23748.

- Nofzinger, Eric A, Daniel J Buysse, Anne Germain, Julie C Price, Jean M Miewald, and David J Kupfer. 2004. "Functional Neuroimaging Evidence for Hyperarousal in Insomnia." *The American journal of psychiatry* 161(11): 2126–28. doi:10.1176/appi.ajp.161.11.2126.
- Nutt, David J, and Andrea L Malizia. 2004. "Structural and Functional Brain Changes in Posttraumatic Stress Disorder." *The Journal of clinical psychiatry* 65 Suppl 1: 11–17.
- O'Brien, Charles P. 2005. "Benzodiazepine Use, Abuse, and Dependence." *Journal of Clinical Psychiatry* 66(SUPPL. 2): 28–33.
- O'Gorman, R L, V Kumari, S C R Williams, F O Zelaya, S E J Connor, D C Alsop, and J A Gray. 2006. "Personality Factors Correlate with Regional Cerebral Perfusion." *NeuroImage* 31(2): 489–95. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.048.
- Ohayon, M M, and C M Shapiro. 2000. "Sleep Disturbances and Psychiatric Disorders Associated with Posttraumatic Stress Disorder in the General Population." *Comprehensive psychiatry* 41(6): 469–78. doi:10.1053/comp.2000.16568.
- Oikonomou, Grigorios, Michael Altermatt, Rong-wei Zhang, Gerard M. Coughlin, Christin Montz, Viviana Gradinaru, and David A. Prober. 2019. "The Serotonergic Raphe Promote Sleep in Zebrafish and Mice." *Neuron* 103(4): 686-701.e8. doi:10.1016/j.neuron.2019.05.038.
- Okano, Kana, Jakub R. Kaczmarzyk, Neha Dave, John D. E. Gabrieli, and Jeffrey C. Grossman. 2019. "Sleep Quality, Duration, and Consistency Are Associated with Better Academic Performance in College Students." *npj Science of Learning* 4(1): 16. doi:10.1038/s41539-019-0055-z.
- Olf, Miranda. 2017. "Sex and Gender Differences in Post-Traumatic Stress Disorder: An Update." *European Journal of Psychotraumatology* 8(sup4). doi:10.1080/20008198.2017.1351204.
- Olson, Valerie G., Hannah R. Rockett, Rebecca K. Reh, Van A. Redila, Phuong M. Tran, Heli A. Venkov, Mia C. Defino, et al. 2011. "The Role of Norepinephrine in Differential Response to Stress in an Animal Model of Posttraumatic Stress Disorder." *Biological Psychiatry* 70(5): 441–48. doi:10.1016/j.biopsych.2010.11.029.

- Orr, Catherine, and Robert Hester. 2012. "Error-Related Anterior Cingulate Cortex Activity and the Prediction of Conscious Error Awareness." *Frontiers in human neuroscience* 6: 177. doi:10.3389/fnhum.2012.00177.
- Pagani, Marco, Giorgio Di Lorenzo, Anna Rita Verardo, Giampaolo Nicolais, Leonardo Monaco, Giada Lauretti, Rita Russo, et al. 2012. "Neurobiological Correlates of EMDR Monitoring - an EEG Study." *PloS one* 7(9): e45753. doi:10.1371/journal.pone.0045753.
- Patel, Nirav P, Michael A Grandner, Dawei Xie, Charles C Branas, and Nalaka Gooneratne. 2010. "'Sleep Disparity' in the Population: Poor Sleep Quality Is Strongly Associated with Poverty and Ethnicity." *BMC public health* 10: 475. doi:10.1186/1471-2458-10-475.
- Patti, Camilla L., Karina A. Zanin, Leandro Sanday, Sonia R. Kameda, Luciano Fernandes-Santos, Helaine A. Fernandes, Monica L. Andersen, Sergio Tufik, and Roberto Frussa-Filho. 2010. "Effects of Sleep Deprivation on Memory in Mice: Role of State-Dependent Learning." *Sleep* 33(12): 1669-79. doi:10.1093/sleep/33.12.1669.
- Paul, Elizabeth S., and Michael T. Mendl. 2018. "Animal Emotion: Descriptive and Prescriptive Definitions and Their Implications for a Comparative Perspective." : 202-9. doi:10.1016/j.applanim.2018.01.008.
- Pawlyk, Aaron C, Sushil K Jha, Francis X Brennan, Adrian R Morrison, and Richard J Ross. 2005. "A Rodent Model of Sleep Disturbances in Posttraumatic Stress Disorder: The Role of Context after Fear Conditioning." *Biological psychiatry* 57(3): 268-77. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.008.
- Pawlyk, Aaron C., Adrian R. Morrison, Richard J. Ross, and Francis X. Brennan. 2008. "Stress-Induced Changes in Sleep in Rodents: Models and Mechanisms." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32(1): 99-117. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.06.001.
- Penetar, D M, H C Sing, D R Thorne, M L Thomas, J B Fertig, A S D Schelling, J C Sealock, P A Newhouse, and G Belenky. 1991. "Amphetamine Effects on Recovery Sleep Following Total Sleep Deprivation." *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 6(4): 319-23. doi:https://doi.org/10.1002/hup.470060409.

- Péon, Raoul Hernandez, and G Chavez Ibarra. 1963. "Sleep Induced by Electrical or Chemical Stimulation of the Forebrain."
- Petitjean, F, K Sakai, C Blondaux, and M Jouvet. 1975. "[Hypersomnia by Isthmic Lesion in Cat. II. Neurophysiological and Pharmacological Study]." *Brain research* 88(3): 439–53. doi:10.1016/0006-8993(75)90656-3.
- Phelps, Andrea J., Richard A.A. Kanaan, Christopher Worsnop, Suzy Redston, Naomi Ralph, and David Forbes. 2018. "An Ambulatory Polysomnography Study of the Post-Traumatic Nightmares of Post-Traumatic Stress Disorder." *Sleep* 41(1): 1–9. doi:10.1093/sleep/zsx188.
- Phelps, Elizabeth A. 2004. "Human Emotion and Memory: Interactions of the Amygdala and Hippocampal Complex." *Current Opinion in Neurobiology* 14(2): 198–202. doi:10.1016/j.conb.2004.03.015.
- Philbert, J., P. Pichat, S. Beeské, M. Decobert, C. Belzung, and G. Griebel. 2011. "Acute Inescapable Stress Exposure Induces Long-Term Sleep Disturbances and Avoidance Behavior: A Mouse Model of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)." *Behavioural Brain Research* 221(1): 149–54. doi:10.1016/j.bbr.2011.02.039.
- Piazza, Pier Vincenzo., Jean-Marie. Deminière, Michel. Le Moal, and Hervé. Simon. 1989. "Factors That Predict Individual Vulnerability to Amphetamine Self-Administration." *Science* 245(4925): 1511–13. doi:10.1126/science.2781295.
- Pibiri, Fabio, Marianela Nelson, Alessandro Guidotti, Erminio Costa, and Graziano Pinna. 2008. "Decreased Corticolimbic Allopregnanolone Expression during Social Isolation Enhances Contextual Fear: A Model Relevant for Posttraumatic Stress Disorder." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105(14): 5567–72. doi:10.1073/pnas.0801853105.
- Pierce, Zachary P, and Jessica M Black. 2023. "The Neurophysiology Behind Trauma-Focused Therapy Modalities Used to Treat Post-Traumatic Stress Disorder Across the Life Course: A Systematic Review." *Trauma, Violence, & Abuse* 24(2): 1106–23. doi:10.1177/15248380211048446.
- Pietrzak, Robert H, Renée el-Gabalawy, Jack Tsai, Jitender Sareen, Alexander Neumeister, and Steven M Southwick. 2014. "Typologies of Posttraumatic Stress Disorder in the

- U.S. Adult Population." *Journal of affective disorders* 162: 102–6. doi:10.1016/j.jad.2014.03.024.
- Pigeon, Wilfred R, Hugh F Crean, Catherine Cerulli, Autumn M Gallegos, Todd M Bishop, and Kathi L Heffner. 2022. "A Randomized Clinical Trial of Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia to Augment Posttraumatic Stress Disorder Treatment in Survivors of Interpersonal Violence." *Psychotherapy and psychosomatics* 91(1): 50–62. doi:10.1159/000517862.
- Pignatelli, Michele, and Anna Beyeler. 2019. "Valence Coding in Amygdala Circuits." *Curr Opin Behav Sci* 26(26): 97–106. doi:10.4049/jimmunol.1801473.
- Pillar, Giora, Atul Malhotra, and Peretz Lavie. 2000. "Post-Traumatic Stress Disorder and Sleep - What a Nightmare!" *Sleep Medicine Reviews* 4(2): 183–200. doi:10.1053/smr.1999.0095.
- Pittaras, Elsa, Damien Colas, Bayara Chuluun, Giancarlo Allocca, and Craig Heller. 2022. "Enhancing Sleep after Training Improves Memory in down Syndrome Model Mice." *Sleep* 45(4). doi:10.1093/sleep/zsab247.
- Plihal, W, and J Born. 1999. "Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Priming and Spatial Memory." *Psychophysiology* 36(5): 571–82.
- Polta, S. A., T. Fenzl, V. Jakubcakova, M. Kimura, A. Yassouridis, and C. T. Wotjak. 2013. "Prognostic and Symptomatic Aspects of Rapid Eye Movement Sleep in a Mouse Model of Posttraumatic Stress Disorder." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 7(MAY): 1–13. doi:10.3389/fnbeh.2013.00060.
- Popescu, Mihai, Elena-Anda Popescu, Thomas J DeGraba, and John D Hughes. 2020. "Altered Modulation of Beta Band Oscillations during Memory Encoding Is Predictive of Lower Subsequent Recognition Performance in Post-Traumatic Stress Disorder." *NeuroImage. Clinical* 25: 102154. doi:10.1016/j.nicl.2019.102154.
- Porkka-Heiskanen, T, R E Strecker, M Thakkar, A A Bjorkum, R W Greene, and R W McCarley. 1997. "Adenosine: A Mediator of the Sleep-Inducing Effects of Prolonged Wakefulness." *Science (New York, N.Y.)* 276(5316): 1265–68. doi:10.1126/science.276.5316.1265.

- Pruiksma, Kristi E., Daniel J. Taylor, Jennifer Schuster Wachen, Jim Mintz, Stacey Young-McCaughan, Alan L. Peterson, Jeffrey S. Yarvis, et al. 2016. "Residual Sleep Disturbances Following PTSD Treatment in Active Duty Military Personnel." *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy* 8(6): 697–701. doi:10.1037/tra0000150.
- Pynoos, R S, R F Ritzmann, A M Steinberg, A Goenjian, and I Prisecaru. 1996. "A Behavioral Animal Model of Posttraumatic Stress Disorder Featuring Repeated Exposure to Situational Reminders." *Biological psychiatry* 39(2): 129–34. doi:10.1016/0006-3223(95)00088-7.
- Van Quyen, Michel Le, Lyle E. Muller, Bartosz Telenczuk, Eric Halgren, Sydney Cash, Nicholas G. Hatsopoulos, Nima Dehghani, and Alain Destexhe. 2016. "High-Frequency Oscillations in Human and Monkey Neocortex during the Wake-Sleep Cycle." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113(33): 9363–68. doi:10.1073/pnas.1523583113.
- Radell, Milen L, Eid Abo Hamza, and Ahmed A Moustafa. 2020. "Depression in Post-Traumatic Stress Disorder." *Reviews in the neurosciences* 31(7): 703–22. doi:10.1515/revneuro-2020-0006.
- Radulovic, Jelena, Jens Kammermeier, and Joachim Spiess. 1998. "Relationship between FOS Production and Classical Fear Conditioning: Effects of Novelty, Latent Inhibition, and Unconditioned Stimulus Preexposure." *Journal of Neuroscience* 18(18): 7452–61. doi:10.1523/jneurosci.18-18-07452.1998.
- Rasch, Björn, and Jan Born. 2013. "About Sleep's Role in Memory." *Physiological reviews* 93(2): 681–766. doi:10.1152/physrev.00032.2012.
- Ressler, Kerry J., Sabina Berretta, Vadim Y. Bolshakov, Isabelle M. Rosso, Edward G. Meloni, Scott L. Rauch, and William A. Carlezon. 2022. "Post-Traumatic Stress Disorder: Clinical and Translational Neuroscience from Cells to Circuits." *Nature Reviews Neurology* 18(5): 273–88. doi:10.1038/s41582-022-00635-8.
- Richardson, Lisa K, B Christopher Frueh, and Ronald Acierno. 2010. "Prevalence Estimates of Combat-Related Post-Traumatic Stress Disorder: Critical Review." *The*

- Australian and New Zealand journal of psychiatry* 44(1): 4–19. doi:10.3109/00048670903393597.
- Richter-Levin, G. 1998. “Acute and Long-Term Behavioral Correlates of Underwater Trauma--Potential Relevance to Stress and Post-Stress Syndromes.” *Psychiatry research* 79(1): 73–83. doi:10.1016/s0165-1781(98)00030-4.
- Richter-Levin, Gal, Oliver Stork, and Mathias V. Schmidt. 2019. “Animal Models of PTSD: A Challenge to Be Met.” *Molecular Psychiatry* 24(8): 1135–56. doi:10.1038/s41380-018-0272-5.
- Riemann, Dieter, Kai Spiegelhalder, Bernd Feige, Ulrich Voderholzer, Mathias Berger, Michael Perlis, and Christoph Nissen. 2010. “The Hyperarousal Model of Insomnia: A Review of the Concept and Its Evidence.” *Sleep Medicine Reviews* 14(1): 19–31. doi:10.1016/j.smrv.2009.04.002.
- Roelofs, Karin. 2017. “Freeze for Action: Neurobiological Mechanisms in Animal and Human Freezing.” *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 372(1718). doi:10.1098/rstb.2016.0206.
- Roesler, Rafael, Marise B. Parent, Ryan T. LaLumiere, and Christa K. McIntyre. 2021. “Amygdala-Hippocampal Interactions in Synaptic Plasticity and Memory Formation.” *Neurobiology of Learning and Memory* 184: 107490. doi:10.1016/j.nlm.2021.107490.
- Rogan, M. T., U. V. Staubli, and Joseph E. LeDoux. 1997. “Fear Conditioning Induces Associative Long-Term Potentiation in the Amygdala.” *Nature* 390(6660): 604–7. doi:10.1038/37601.
- Rolls, Edmund T. 2019. “The Cingulate Cortex and Limbic Systems for Emotion, Action, and Memory.” *Brain structure & function* 224(9): 3001–18. doi:10.1007/s00429-019-01945-2.
- Roosendaal, Benno, Bruce S. McEwen, and Sumantra Chattarji. 2009. “Stress, Memory and the Amygdala.” *Nature Reviews Neuroscience* 10(6): 423–33. doi:10.1038/nrn2651.

- Rose, Suzanna, Jonathan Bisson, and Simon Wessely. 2003. "A Systematic Review of Single-Session Psychological Interventions ('Debriefing') Following Trauma." *Psychotherapy and Psychosomatics* 72(4): 176–84. doi:10.1159/000070781.
- Ross, R J, W A Ball, K A Sullivan, and S N Caroff. 1989. "Sleep Disturbance as the Hallmark of Posttraumatic Stress Disorder." *The American journal of psychiatry* 146(6): 697–707. doi:10.1176/ajp.146.6.697.
- Russo, Amanda S., and Ryan G. Parsons. 2021. "Behavioral Expression of Contextual Fear in Male and Female Rats." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 15(June): 1–9. doi:10.3389/fnbeh.2021.671017.
- Sadeh, Avi. 2011. "The Role and Validity of Actigraphy in Sleep Medicine: An Update." *Sleep Medicine Reviews* 15(4): 259–67. doi:https://doi.org/10.1016/j.smrv.2010.10.001.
- Saguin, Emeric, Danielle Gomez Merino, Fabien Sauvet, Damien Leger, and Mounir Chennaoui. 2021. "Sleep and PTSD in the Military Forces: A Reciprocal Relationship and a Psychiatric Approach." *Brain Sciences* 11(10). doi:10.3390/brainsci11101310.
- Saito, Yuki C., Takashi Maejima, Mitsuhiro Nishitani, Emi Hasegawa, Yuchio Yanagawa, Michihiro Mieda, and Takeshi Sakurai. 2018. "Monoamines Inhibit GABAergic Neurons in Ventrolateral Preoptic Area That Make Direct Synaptic Connections to Hypothalamic Arousal Neurons." *Journal of Neuroscience* 38(28): 6366–78. doi:10.1523/JNEUROSCI.2835-17.2018.
- Sanders, Anne E, and Kurt Lushington. 2002. "Effect of Perceived Stress on Student Performance in Dental School." *Journal of dental education* 66(1): 75–81.
- Sanford, Larry D., Jidong Fang, and Xiangdong Tang. 2003. "Sleep after Differing Amounts of Conditioned Fear Training in BALB/CJ Mice." *Behavioural Brain Research* 147(1–2): 193–202. doi:10.1016/S0166-4328(03)00180-3.
- Sanford, Larry D, Linghui Yang, and Xiangdong Tang. 2003. "Influence of Contextual Fear on Sleep in Mice: A Strain Comparison." *Sleep* 26(5): 527–40. doi:10.1093/sleep/26.5.527.

- Sanford, Larry D., Linghui Yang, Laurie L. Wellman, Xianling Liu, and Xiangdong Tang. 2010. "Differential Effects of Controllable and Uncontrollable Footshock Stress on Sleep in Mice." *Sleep* 33(5): 621–30. doi:10.1093/sleep/33.5.621.
- Santiago, Catherine DeCarlo, Martha E Wadsworth, and Jessica Stump. 2011. "Socioeconomic Status, Neighborhood Disadvantage, and Poverty-Related Stress: Prospective Effects on Psychological Syndromes among Diverse Low-Income Families." *Journal of Economic Psychology* 32(2): 218–30. doi:https://doi.org/10.1016/j.joep.2009.10.008.
- dos Santos Corrêa, Moisés, Gabriel David Vieira Grisanti, Isabelle Anjos Fernandes Franciscatto, Tatiana Suemi Anglas Tarumoto, Paula Ayako Tiba, Tatiana Lima Ferreira, and Raquel Vecchio Fornari. 2022. "Remote Contextual Fear Retrieval Engages Activity from Salience Network Regions in Rats." *Neurobiology of Stress* 18. doi:10.1016/j.ynstr.2022.100459.
- Saper, Clifford B. 2013. "The Neurobiology of Sleep CLINICAL OBSERVATIONS FIRST DEFINED WAKE-SLEEP." *Continuum (Minneapolis Minn)* 19(1): 19–31.
- Sapin, Emilie, Damien Lapray, Anne Bérod, Romain Goutagny, Lucienne Léger, Pascal Ravassard, Olivier Clément, et al. 2009. "Localization of the Brainstem GABAergic Neurons Controlling Paradoxical (REM) Sleep." *PloS one* 4(1): e4272. doi:10.1371/journal.pone.0004272.
- Sara, Susan J. 2009. "The Locus Coeruleus and Noradrenergic Modulation of Cognition." *Nature Reviews Neuroscience* 10(3): 211–23. doi:10.1038/nrn2573.
- Saré, Rachel Michelle, Abigail Lemons, and Carolyn Beebe Smith. 2021. "Behavior Testing in Rodents: Highlighting Potential Confounds Affecting Variability and Reproducibility." *Brain Sciences* 11(4). doi:10.3390/brainsci11040522.
- Sartori, Simone B, Rainer Landgraf, and Nicolas Singewald. 2011. "The Clinical Implications of Mouse Models of Enhanced Anxiety." *Future neurology* 6(4): 531–71. doi:10.2217/fnl.11.34.
- Scammell, Thomas E., Elda Arrigoni, and Jonathan O. Lipton. 2017. "Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep." *Neuron* 93(4): 747–65. doi:10.1016/j.neuron.2017.01.014.

- Schafe, Glenn E., Karim Nader, Hugh T. Blair, and Joseph E. LeDoux. 2001. "Memory Consolidation of Pavlovian Fear Conditioning: A Cellular and Molecular Perspective." *Trends in Neurosciences* 24(9): 540–46. doi:10.1016/S0166-2236(00)01969-X.
- Scharbarg, Emeric, Augustin Walter, Laure Lecoin, Thierry Gallopin, Frédéric Lemaître, Manon Guille-Collignon, Nathalie Rouach, and Armelle Rancillac. 2023. "Prostaglandin D2 Controls Local Blood Flow and Sleep-Promoting Neurons in the VLPO via Astrocyte-Derived Adenosine." *ACS Chemical Neuroscience* 14(6): 1063–70. doi:10.1021/acschemneuro.2c00660.
- Schneiderman, Inna, Yael Zilberstein-Kra, James F Leckman, and Ruth Feldman. 2011. "Love Alters Autonomic Reactivity to Emotions." *Emotion (Washington, D.C.)* 11(6): 1314–21. doi:10.1037/a0024090.
- Schnyder, Nina, Radoslaw Panczak, Nicola Groth, and Frauke Schultze-Lutter. 2017. "Association between Mental Health-Related Stigma and Active Help-Seeking: Systematic Review and Meta-Analysis." *British Journal of Psychiatry* 210(4): 261–68. doi:10.1192/bjp.bp.116.189464.
- Scullin, Michael K, Jacqueline Fairley, Michael J Decker, and Donald L Bliwise. 2017. "The Effects of an Afternoon Nap on Episodic Memory in Young and Older Adults." *Sleep* 40(5). doi:10.1093/sleep/zsx035.
- Selye, Hans. 1950. "Stress and the General Adaptation Syndrome." *British medical journal* 1(4667): 1383–92. doi:10.1136/bmj.1.4667.1383.
- Selye, Hans. 1956. "What Is Stress?" *Metabolism: clinical and experimental* 5(5): 525–30.
- Selye, Hans. 1974. "Stress without Distress." doi:LK - <https://worldcat.org/title/609531647>.
- Selye, Hans. 1985. "The Nature of Stress." *Basal facts* 7(1): 3–11.
- Shang, Congping, Zijun Chen, Aixue Liu, Yang Li, Jiajing Zhang, Baole Qu, Fei Yan, et al. 2018. "Divergent Midbrain Circuits Orchestrate Escape and Freezing Responses to Looming Stimuli in Mice." *Nature Communications* 9(1): 1–17. doi:10.1038/s41467-018-03580-7.

- Shanks, N, and H Anisman. 1988. "Stressor-Provoked Behavioral Changes in Six Strains of Mice." *Behavioral neuroscience* 102(6): 894–905. doi:10.1037//0735-7044.102.6.894.
- Shao, Yongcong, Yu Lei, Lubin Wang, Tianye Zhai, Xiao Jin, Wei Ni, Yue Yang, et al. 2014. "Altered Resting-State Amygdala Functional Connectivity after 36 Hours of Total Sleep Deprivation" ed. Jerzy Bodurka. *PLoS ONE* 9(11): e112222. doi:10.1371/journal.pone.0112222.
- Sharma, Kapil, Shivani Akre, Swarupa Chakole, and Mayur B Wanjari. 2022. "Stress-Induced Diabetes: A Review." *Cureus* 14(9): e29142. doi:10.7759/cureus.29142.
- Sharma, Rishi, Pradeep Sahota, and Mahesh M Thakkar. 2018. "Severe and Protracted Sleep Disruptions in Mouse Model of Post-Traumatic Stress Disorder." *Sleep* 41(3). doi:10.1093/sleep/zsy003.
- Shefner, S A, and T H Chiu. 1986. "Adenosine Inhibits Locus Coeruleus Neurons: An Intracellular Study in a Rat Brain Slice Preparation." *Brain research* 366(1–2): 364–68. doi:10.1016/0006-8993(86)91320-x.
- Shen, Chen, Salva Ardid, Daniel Kaping, Stephanie Westendorff, Stefan Everling, and Thilo Womelsdorf. 2015. "Anterior Cingulate Cortex Cells Identify Process-Specific Errors of Attentional Control Prior to Transient Prefrontal-Cingulate Inhibition." *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)* 25(8): 2213–28. doi:10.1093/cercor/bhu028.
- Sherin, Jonathan E, and Charles B Nemeroff. 2011. "Post-Traumatic Stress Disorder: The Neurobiological Impact of Psychological Trauma." *Dialogues in clinical neuroscience* 13(3): 263–78. doi:10.31887/DCNS.2011.13.2/jshein.
- Sheth, Sandeep, Rafael Brito, Debashree Mukherjea, Leonard Rybak, and Vickram Ramkumar. 2014. "Adenosine Receptors: Expression, Function and Regulation." *International Journal of Molecular Sciences* 15(2): 2024–52. doi:10.3390/ijms15022024.
- Shin, Yongchan, Jee Eun Karin Nam, Aeyoung Lee, and Youngkeun Kim. 2023. "Latent Profile Analysis of Post-Traumatic Stress and Post-Traumatic Growth among

- Firefighters.” *European Journal of Psychotraumatology* 14(1). doi:10.1080/20008066.2022.2159048.
- Siegel, Jerome M. 2008. “Do All Animals Sleep?” *Trends in Neurosciences* 31(4): 208–13. doi:https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.02.001.
- Siegmund, Anja, and Carsten T. Wotjak. 2007. “A Mouse Model of Posttraumatic Stress Disorder That Distinguishes between Conditioned and Sensitised Fear.” *Journal of Psychiatric Research* 41(10): 848–60. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.07.017.
- Sullivan, Stephanie E., Nadine F. Joseph, Sarah Jamieson, Michelle L. King, Itzamarie Chévere-Torres, Illeana Fuentes, Gleb P. Shumyatsky, et al. 2017. “Susceptibility and Resilience to Posttraumatic Stress Disorder-like Behaviors in Inbred Mice.” *Biological Psychiatry* 82(12): 924–33. doi:10.1016/j.biopsych.2017.06.030.
- Silva, Bianca A., Allison M. Burns, and Johannes Gräff. 2019. “A CFos Activation Map of Remote Fear Memory Attenuation.” *Psychopharmacology* 236(1): 369–81. doi:10.1007/s00213-018-5000-y.
- Silva, Bianca A., Cornelius T. Gross, and Johannes Gräff. 2016. “The Neural Circuits of Innate Fear: Detection, Integration, Action, and Memorization.” *Learning and Memory* 23(10): 544–55. doi:10.1101/lm.042812.116.
- Šimić, Goran, Mladenka Tkalčić, Vana Vukić, Damir Mulc, Ena Španić, Marina Šagud, Francisco E. Olucha-Bordonau, Mario Vukšić, and Patrick R. Hof. 2021. “Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala.” *Biomolecules* 11(6): 1–58. doi:10.3390/biom11060823.
- Simmons, Shannon, and Liza Suárez. 2016. “Substance Abuse and Trauma.” *Child and adolescent psychiatric clinics of North America* 25(4): 723–34. doi:10.1016/j.chc.2016.05.006.
- Skoluda, Nadine, Jana Strahler, Wolff Schlotz, Larissa Niederberger, Sofia Marques, Susanne Fischer, Myriam V Thoma, et al. 2015. “Intra-Individual Psychological and Physiological Responses to Acute Laboratory Stressors of Different Intensity.” *Psychoneuroendocrinology* 51: 227–36. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.10.002.
- Southwick, S M, J H Krystal, C A Morgan, D Johnson, L M Nagy, A Nicolaou, G R Heninger, and D S Charney. 1993. “Abnormal Noradrenergic Function in Posttraumatic Stress

- Disorder." *Archives of general psychiatry* 50(4): 266–74. doi:10.1001/archpsyc.1993.01820160036003.
- Spanagel, Rainer. 2017. "Animal Models of Addiction." *Dialogues in clinical neuroscience* 19(3): 247–58. doi:10.31887/DCNS.2017.19.3/rspanagel.
- Spinhoven, Philip, Brenda W Penninx, Albert M van Hemert, Mark de Rooij, and Bernet M Elzinga. 2014. "Comorbidity of PTSD in Anxiety and Depressive Disorders: Prevalence and Shared Risk Factors." *Child Abuse & Neglect* 38(8): 1320–30. doi:https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2014.01.017.
- Spoormaker, V. I., G. A. Gvozdanic, P. G. Sämann, and M. Czisch. 2014. "Ventromedial Prefrontal Cortex Activity and Rapid Eye Movement Sleep Are Associated with Subsequent Fear Expression in Human Subjects." *Experimental Brain Research* 232(5): 1547–54. doi:10.1007/s00221-014-3831-2.
- Spoormaker, Victor I., and Paul Montgomery. 2008. "Disturbed Sleep in Post-Traumatic Stress Disorder: Secondary Symptom or Core Feature?" *Sleep Medicine Reviews* 12(3): 169–84. doi:10.1016/j.smr.2007.08.008.
- Squire, Larry R., and Stuart Zola-Morgan. 1991. "The Medial Temporal Lobe Memory System." *Science* 253(5026): 1380–86. doi:10.1126/science.1896849.
- Steenkamp, Maria M, Brett T Litz, Charles W Hoge, and Charles R Marmar. 2015. "Psychotherapy for Military-Related PTSD: A Review of Randomized Clinical Trials." *JAMA* 314(5): 489–500. doi:10.1001/jama.2015.8370.
- Steiger, Axel, and Mayumi Kimura. 2010. "Wake and Sleep EEG Provide Biomarkers in Depression." *Journal of psychiatric research* 44(4): 242–52. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.08.013.
- Stein, Jacob Y, Dayna V Wilmot, and Zahava Solomon. 2016. "Does One Size Fit All? Nosological, Clinical, and Scientific Implications of Variations in PTSD Criterion A." *Journal of Anxiety Disorders* 43: 106–17. doi:https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.07.001.
- Stein, Murray B, Neal A Kline, and Jeffrey L Matloff. 2002. "Adjunctive Olanzapine for SSRI-Resistant Combat-Related PTSD: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study."

The American journal of psychiatry 159(10): 1777–79.
doi:10.1176/appi.ajp.159.10.1777.

- Steptoe, Andrew, and Mika Kivimäki. 2012. “Stress and Cardiovascular Disease.” *Nature reviews. Cardiology* 9(6): 360–70. doi:10.1038/nrcardio.2012.45.
- Sterman, M B, and C D Clemente. 1962. “Forebrain Inhibitory Mechanisms: Sleep Patterns Induced by Basal Forebrain Stimulation in the Behaving Cat.” *Experimental Neurology* 6(2): 103–17. doi:https://doi.org/10.1016/0014-4886(62)90081-X.
- Stothard, Ellen R, Andrew W McHill, Christopher M Depner, Brian R Birks, Thomas M Moehlman, Hannah K Ritchie, Jacob R Guzzetti, et al. 2017. “Circadian Entrainment to the Natural Light-Dark Cycle across Seasons and the Weekend.” *Current Biology* 27(4): 508–13. doi:https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.12.041.
- Strekalova, T, B Zörner, C Zacher, G Sadovska, T Herdegen, and P Gass. 2003. “Memory Retrieval after Contextual Fear Conditioning Induces C-Fos and JunB Expression in CA1 Hippocampus.” *Genes, brain, and behavior* 2(1): 3–10. doi:10.1034/j.1601-183x.2003.00001.x.
- Suchecki, Deborah, Paula Ayako Tiba, and Ricardo Borges Machado. 2012. “REM Sleep Rebound as an Adaptive Response to Stressful Situations.” *Frontiers in Neurology* APR(April): 1–12. doi:10.3389/fneur.2012.00041.
- Sugiura, Motoaki, Ryuta Kawashima, Manabu Nakagawa, Ken Okada, Tachio Sato, Ryoi Goto, Kazunori Sato, et al. 2000. “Correlation between Human Personality and Neural Activity in Cerebral Cortex.” *NeuroImage* 11(5): 541–46. doi:https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0564.
- Sukhareva, E V. 2021. “The Role of the Corticotropin-Releasing Hormone and Its Receptors in the Regulation of Stress Response.” *Vavilovskii zhurnal genetiki i selektsii* 25(2): 216–23. doi:10.18699/VJ21.025.
- Suntsova, Natalia, Ronald Szymusiak, Md Noor Alam, Ruben Guzman-Marin, and Dennis McGinty. 2002. “Sleep-Waking Discharge Patterns of Median Preoptic Nucleus Neurons in Rats.” *The Journal of physiology* 543(Pt 2): 665–77. doi:10.1113/jphysiol.2002.023085.

- Swick, Diane, and U. Turken. 2002. "Dissociation between Conflict Detection and Error Monitoring in the Human Anterior Cingulate Cortex." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(25): 16354–59. doi:10.1073/pnas.252521499.
- Swick, Todd J. 2012. "The Neurology of Sleep: 2012." *Sleep Medicine Clinics* 7(3): 399–415. doi:10.1016/j.jsmc.2012.06.003.
- Szelényi, J. 2001. "Cytokines and the Central Nervous System." *Brain research bulletin* 54(4): 329–38. doi:10.1016/s0361-9230(01)00428-2.
- Takatsu-Coleman, André L, Camilla L Patti, Karina A Zanin, Leandro Sanday, Adriano Zager, Rita C Carvalho, Monica L Andersen, Sergio Tufik, and Roberto Frussa-Filho. 2013. "Mild Acute Stress Reactivates Memory of a Discriminative Avoidance Task in Mice." *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 16(3): 278–88. doi:10.3109/10253890.2012.742058.
- Takatsu-Coleman, André L, Camilla L Patti, Karina A Zanin, Adriano Zager, Rita C Carvalho, Aline R Borçoi, Liliane M B Ceccon, et al. 2013. "Short-Term Social Isolation Induces Depressive-like Behaviour and Reinstates the Retrieval of an Aversive Task: Mood-Congruent Memory in Male Mice?" *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 38(4): 259–68. doi:10.1503/jpn.120050.
- Talbot, Lisa S, Shira Maguen, Thomas J Metzler, Martha Schmitz, Shannon E McCaslin, Anne Richards, Michael L Perlis, et al. 2014. "Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Controlled Trial." *Sleep* 37(2): 327–41. doi:10.5665/sleep.3408.
- Tang, Xiangdong, Linghui Yang, and Larry D. Sanford. 2007. "Interactions between Brief Restraint, Novelty and Footshock Stress on Subsequent Sleep and EEG Power in Rats." *Brain Research* 1142(1): 110–18. doi:10.1016/j.brainres.2007.01.029.
- Terpou, Braeden A, Maria Densmore, Jean Théberge, Paul Frewen, Margaret C McKinnon, Andrew A Nicholson, and Ruth A Lanius. 2020. "The Hijacked Self: Disrupted Functional Connectivity between the Periaqueductal Gray and the Default Mode Network in Posttraumatic Stress Disorder Using Dynamic Causal Modeling." *NeuroImage: Clinical* 27. doi:10.1016/j.nicl.2020.102345.

- Thieu, Monica K, Vladislav Ayzenberg, Stella F Lourenco, and Philip A Kragel. 2024. "Visual Looming Is a Primitive for Human Emotion." *bioRxiv: the preprint server for biology*. doi:10.1101/2023.08.29.555380.
- Thompson, Kayla I, Minh Chau, Margaret S. Lorenzetti, Lauren D. Hill, Ana I. Fins, and Jaime L. Tartar. 2022. "Acute Sleep Deprivation Disrupts Emotion, Cognition, Inflammation, and Cortisol in Young Healthy Adults." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 16. doi:10.3389/fnbeh.2022.945661.
- Timmers, Inge, Conny W E M Quaedflieg, Connie Hsu, Lauren C Heathcote, Cynthia R Rovnaghi, and Laura E Simons. 2019. "The Interaction between Stress and Chronic Pain through the Lens of Threat Learning." *Neuroscience and biobehavioral reviews* 107: 641–55. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.10.007.
- Toledano, Daniel, and Pascale Gisquet-Verrier. 2014. "Only Susceptible Rats Exposed to a Model of PTSD Exhibit Reactivity to Trauma-Related Cues and Other Symptoms: An Effect Abolished by a Single Amphetamine Injection." *Behavioural brain research* 272: 165–74. doi:10.1016/j.bbr.2014.06.039.
- Torontali, Zoltan A, Jimmy J Fraigne, Paul Sanghera, Richard Horner, and John Peever. 2019. "The Sublaterodorsal Tegmental Nucleus Functions to Couple Brain State and Motor Activity during REM Sleep and Wakefulness." *Current biology: CB* 29(22): 3803-3813.e5. doi:10.1016/j.cub.2019.09.026.
- Toropova, K. A., D. V. Troshev, O. I. Ivashkina, and K. V. Anokhin. 2020. "Activation of C-Fos Expression in the Retrosplenial Cortex but Not the Hippocampus Accompanies Formation of an Association between the Context and the Unconditioned Stimulus and Its Subsequent Retrieval in Mice." *Neuroscience and Behavioral Physiology* 50(1): 81–91. doi:10.1007/s11055-019-00872-3.
- Torrìsi, Sebastiano A., Gianluca Lavanco, Oriana M. Maurel, Walter Gulisano, Samuele Laudani, Federica Geraci, Margherita Grasso, et al. 2021. "A Novel Arousal-Based Individual Screening Reveals Susceptibility and Resilience to PTSD-like Phenotypes in Mice." *Neurobiology of Stress* 14: 100286. doi:10.1016/j.ynstr.2020.100286.

- Tovote, Philip, Maria Soledad Esposito, Paolo Botta, Fabrice Chaudun, Jonathan P. Fadok, Milica Markovic, Steffen B.E. Wolff, et al. 2016. "Midbrain Circuits for Defensive Behaviour." *Nature* 534(7606): 206–12. doi:10.1038/nature17996.
- Tovote, Philip, Jonathan Paul Fadok, and Andreas Lüthi. 2015. "Neuronal Circuits for Fear and Anxiety." *Nature Reviews Neuroscience* 16(6): 317–31. doi:10.1038/nrn3945.
- Troisi Lopez, Emahnuel, Valentina Colonnello, Marianna Liparoti, Mauro Castaldi, Fabio Alivernini, Paolo Maria Russo, Giuseppe Sorrentino, et al. 2022. "Brain Network Topology and Personality Traits: A Source Level Magnetoencephalographic Study." *Scandinavian journal of psychology* 63(5): 495–503. doi:10.1111/sjop.12835.
- Trulson, Michael E, and Barry L Jacobs. 1979. "Raphe Unit Activity in Freely Moving Cats: Correlation with Level of Behavioral Arousal." *Brain Research* 163(1): 135–50. doi:https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90157-4.
- Tsao, Chi-Hui, Jonathan Flint, and Guo-Jen Huang. 2022. "Influence of Diurnal Phase on Behavioral Tests of Sensorimotor Performance, Anxiety, Learning and Memory in Mice." *Scientific reports* 12(1): 432. doi:10.1038/s41598-021-03155-5.
- Tsuneoka, Yousuke, and Hiromasa Funato. 2021. "Cellular Composition of the Preoptic Area Regulating Sleep, Parental, and Sexual Behavior." *Frontiers in Neuroscience* 15. doi:10.3389/fnins.2021.649159.
- Tull, Matthew T, Kathryn S Hahn, Shenell D Evans, Kristalyn Salters-Pedneault, and Kim L Gratz. 2011. "Examining the Role of Emotional Avoidance in the Relationship between Posttraumatic Stress Disorder Symptom Severity and Worry." *Cognitive behaviour therapy* 40(1): 5–14. doi:10.1080/16506073.2010.515187.
- Ulrich-Lai, Yvonne M, and James P Herman. 2009. "Neural Regulation of Endocrine and Autonomic Stress Responses." *Nature reviews. Neuroscience* 10(6): 397–409. doi:10.1038/nrn2647.
- Vaiva, G., L. Jehel, O. Cottencin, F. Ducrocq, C. Duchet, C. Omnes, P. Genest, F. Rouillon, and J. L. Roelandt. 2008. "Prévalence Des Troubles Psychotraumatiques En France Métropolitaine." *Encephale* 34(6): 577–83. doi:10.1016/j.encep.2007.11.006.

- Valentino, Rita J, and Elisabeth Van Bockstaele. 2009. "Adaptive Response to Stress." 583: 194–203.
- Valentinuzzi, Verónica S, Luiz Menna-Barreto, and Gilberto F Xavier. 2004. "Effect of Circadian Phase on Performance of Rats in the Morris Water Maze Task." *Journal of biological rhythms* 19(4): 312–24. doi:10.1177/0748730404265688.
- Vallejo, Miguel A, Laura Vallejo-Slocker, Enrique G Fernández-Abascal, and Guillermo Mañanes. 2018. "Determining Factors for Stress Perception Assessed with the Perceived Stress Scale (PSS-4) in Spanish and Other European Samples." *Frontiers in psychology* 9: 37. doi:10.3389/fpsyg.2018.00037.
- Vandekerckhove, Marie, and Yu Lin Wang. 2018. "Emotion, Emotion Regulation and Sleep: An Intimate Relationship." *AIMS Neuroscience* 5(1): 1–17. doi:10.3934/Neuroscience.2018.1.1.
- Vanderheyden, William M., Gina R. Poe, and Israel Liberzon. 2014. "Trauma Exposure and Sleep: Using a Rodent Model to Understand Sleep Function in PTSD." *Experimental Brain Research* 232(5): 1575–84. doi:10.1007/s00221-014-3890-4.
- VanElzakker, Michael B., M. Kathryn Dahlgren, F. Caroline Davis, Stacey Dubois, and Lisa M. Shin. 2014. "From Pavlov to PTSD: The Extinction of Conditioned Fear in Rodents, Humans, and Anxiety Disorders." *Neurobiology of Learning and Memory* 113: 3–18. doi:10.1016/j.nlm.2013.11.014.
- Vanini, G, P Torterolo, R McGregor, M H Chase, and F R Morales. 2007. "GABAergic Processes in the Mesencephalic Tegmentum Modulate the Occurrence of Active (Rapid Eye Movement) Sleep in Guinea Pigs." *Neuroscience* 145(3): 1157–67. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.12.051.
- Vedaa, Øystein, Eilin K Erevik, Mari Hysing, Amie C Hayley, and Børge Sivertsen. 2019. "Insomnia, Sleep Duration and Academic Performance: A National Survey of Norwegian College and University Students." *Sleep medicine: X* 1: 100005. doi:10.1016/j.sleepx.2019.100005.
- Veenema, Alexa H, Onno C Meijer, E Ronald de Kloet, Jaap M Koolhaas, and Bela G Bohus. 2003. "Differences in Basal and Stress-Induced HPA Regulation of Wild House Mice

- Selected for High and Low Aggression." *Hormones and behavior* 43(1): 197–204. doi:10.1016/s0018-506x(02)00013-2.
- Venkatraman, Anand, Brian L. Edlow, and Mary Helen Immordino-Yang. 2017. "The Brainstem in Emotion: A Review." *Frontiers in Neuroanatomy* 11(March): 1–12. doi:10.3389/fnana.2017.00015.
- Verbitsky, Alexander, David Dopfel, and Nanyin Zhang. 2020. "Rodent Models of Post-Traumatic Stress Disorder: Behavioral Assessment." *Translational Psychiatry* 10(1). doi:10.1038/s41398-020-0806-x.
- Verma, Pamela, Kim G C Hellems, Fiona Y Choi, Wayne Yu, and Joanne Weinberg. 2010. "Circadian Phase and Sex Effects on Depressive/Anxiety-like Behaviors and HPA Axis Responses to Acute Stress." *Physiology & behavior* 99(3): 276–85. doi:10.1016/j.physbeh.2009.11.002.
- Verma, Rohit, Yatan Pal Singh Balhara, and Chandra Shekhar Gupta. 2011. "Gender Differences in Stress Response: Role of Developmental and Biological Determinants." *Industrial psychiatry journal* 20(1): 4–10. doi:10.4103/0972-6748.98407.
- Vianna, D M, F G Graeff, J Landeira-Fernandez, and M L Brandão. 2001. "Lesion of the Ventral Periaqueductal Gray Reduces Conditioned Fear but Does Not Change Freezing Induced by Stimulation of the Dorsal Periaqueductal Gray." *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 8(3): 164–69. doi:10.1101/lm.36101.
- Vianna, D M L, and M L Brandão. 2003. "Anatomical Connections of the Periaqueductal Gray: Specific Neural Substrates for Different Kinds of Fear." *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* 36(5): 557–66. doi:10.1590/s0100-879x2003000500002.
- Vianna, D M L, J Landeira-Fernandez, and M L Brandão. 2001. "Dorsolateral and Ventral Regions of the Periaqueductal Gray Matter Are Involved in Distinct Types of Fear." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 25(7–8): 711–19. doi:10.1016/S0149-7634(01)00052-5.
- Vianna, Daniel Machado Luiz, Karina Genaro Borelli, Cristina Ferreira-Netto, Carlos Eduardo Macedo, and Marcus Lira Brandão. 2003. "Fos-like Immunoreactive

- Neurons Following Electrical Stimulation of the Dorsal Periaqueductal Gray at Freezing and Escape Thresholds." *Brain Research Bulletin* 62(3): 179–89. doi:10.1016/j.brainresbull.2003.09.010.
- Vijayan, Sujith, Kyle Q. Lepage, Nancy J. Kopell, and Sydney S. Cash. 2017. "Frontal Beta-Theta Network during REM Sleep." *eLife* 6: 1–19. doi:10.7554/eLife.18894.
- Vlachos, Ilias I, Charalambos Papageorgiou, and Maria Margariti. 2020. "Neurobiological Trajectories Involving Social Isolation in PTSD: A Systematic Review." *Brain Sciences* 10(3): 173. doi:10.3390/brainsci10030173.
- Voelkl, Bernhard, Lucile Vogt, Emily S Sena, and Hanno Würbel. 2018. "Reproducibility of Preclinical Animal Research Improves with Heterogeneity of Study Samples." *PLoS biology* 16(2): e2003693. doi:10.1371/journal.pbio.2003693.
- Walker, Matthew P, and Els van der Helm. 2009. "Overnight Therapy? The Role of Sleep in Emotional Brain Processing." *Psychological bulletin* 135(5): 731–48. doi:10.1037/a0016570.
- Walker, P, and P Carrive. 2003. "Role of Ventrolateral Periaqueductal Gray Neurons in the Behavioral and Cardiovascular Responses to Contextual Conditioned Fear and Poststress Recovery." *Neuroscience* 116(3): 897–912. doi:10.1016/s0306-4522(02)00744-3.
- Walter, Augustin, Lorijn van der Spek, Eléonore Hardy, Alexis Pierre Bemelmans, Nathalie Rouach, and Armelle Rancillac. 2019. "Structural and Functional Connections between the Median and the Ventrolateral Preoptic Nucleus." *Brain structure & function* 224(9): 3045–57. doi:10.1007/s00429-019-01935-4.
- Wang, Fushun, Jiongjiong Yang, Fang Pan, Roger C Ho, and Jason H Huang. 2020. "Editorial: Neurotransmitters and Emotions." *Frontiers in psychology* 11: 21. doi:10.3389/fpsyg.2020.00021.
- Wang, Hohui E, Laura Campbell-Sills, Ronald C Kessler, Xiaoying Sun, Steven G Heeringa, Matthew K Nock, Robert J Ursano, Sonia Jain, and Murray B Stein. 2019. "Pre-Deployment Insomnia Is Associated with Post-Deployment Post-Traumatic Stress Disorder and Suicidal Ideation in US Army Soldiers." *Sleep* 42(2). doi:10.1093/sleep/zsy229.

- Wang, Hui-Ling, and Marisela Morales. 2009. "Pedunculo-pontine and Laterodorsal Tegmental Nuclei Contain Distinct Populations of Cholinergic, Glutamatergic and GABAergic Neurons in the Rat." *European Journal of Neuroscience* 29(2): 340–58. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06576.x>.
- Watanabe, Y, E Stone, and B S McEwen. 1994. "Induction and Habituation of C-Fos and Zif/268 by Acute and Repeated Stressors." *Neuroreport* 5(11): 1321–24.
- Waters, Flavie, Vivian Chiu, Amanda Atkinson, and Jan Dirk Blom. 2018. "Severe Sleep Deprivation Causes Hallucinations and a Gradual Progression Toward Psychosis With Increasing Time Awake." *Frontiers in Psychiatry* 9(JUL). doi:10.3389/fpsyt.2018.00303.
- Watson, David, Lee A. Clark, and Allan R. Harkness. 1994. "Structures of Personality and Their Relevance to Psychopathology." *Journal of Abnormal Psychology* 103(1): 18–31. doi:10.1037//0021-843x.103.1.18.
- Watson, Thomas C., Nadia L. Cerminara, Bridget M. Lumb, X Richard Apps, and Richard Apps. 2016. "Neural Correlates of Fear in the Periaqueductal Gray." *Journal of Neuroscience* 36(50): 12707–19. doi:10.1523/JNEUROSCI.1100-16.2016.
- Weber, Franz, Johnny Phong Hoang Do, Shinjae Chung, Kevin T. Beier, Mike Bikov, Mohammad Saffari Doost, and Yang Dan. 2018. "Regulation of REM and Non-REM Sleep by Periaqueductal GABAergic Neurons." *Nature Communications* 9(1). doi:10.1038/s41467-017-02765-w.
- Weber, Franziska C., and Thomas C. Wetter. 2022. "The Many Faces of Sleep Disorders in Post-Traumatic Stress Disorder: An Update on Clinical Features and Treatment." *Neuropsychobiology* 81(2): 85–97. doi:10.1159/000517329.
- Weiss, Isabelle C, Christopher R Pryce, Ana L Jongen-Rêlo, Nina I Nanz-Bahr, and Joram Feldon. 2004. "Effect of Social Isolation on Stress-Related Behavioural and Neuroendocrine State in the Rat." *Behavioural brain research* 152(2): 279–95. doi:10.1016/j.bbr.2003.10.015.
- Wells, Audrey M., Elysia Ridener, Clinton A. Bourbonais, Woori Kim, Harry Pantazopoulos, F. Ivy Carroll, Kwang Soo Kim, Bruce M. Cohen, and William A. Carlezon. 2017. "Effects of Chronic Social Defeat Stress on Sleep and Circadian

- Rhythms Are Mitigated by Kappa-Opioid Receptor Antagonism." *Journal of Neuroscience* 37(32): 7656–68. doi:10.1523/JNEUROSCI.0885-17.2017.
- Wessa, Michèle, and Herta Flor. 2007. "Failure of Extinction of Fear Responses in Posttraumatic Stress Disorder: Evidence from Second-Order Conditioning." *The American journal of psychiatry* 164(11): 1684–92. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07030525.
- West, Elizabeth A., Michael P. Saddoris, Erin C. Kerfoot, and Regina M. Carelli. 2014. "Prelimbic and Infralimbic Cortical Regions Differentially Encode Cocaine-associated Stimuli and Cocaine-seeking before and Following Abstinence." *European Journal of Neuroscience* 39(11): 1891–1902. doi:10.1111/ejn.12578.
- Wicht, Helmut, Horst Werner Korf, Hanns Ackermann, Daniel Ekhardt, Claudia Fischer, and Martina Pfeffer. 2014. "Chronotypes and Rhythm Stability in Mice." *Chronobiology International* 31(1): 27–36. doi:10.3109/07420528.2013.820739.
- Wilensky, Ann E., Glenn E. Schafe, Morten P. Kristensen, and Joseph E. LeDoux. 2006. "Rethinking the Fear Circuit: The Central Nucleus of the Amygdala Is Required for the Acquisition, Consolidation, and Expression of Pavlovian Fear Conditioning." *Journal of Neuroscience* 26(48): 12387–96. doi:10.1523/JNEUROSCI.4316-06.2006.
- Williams, Taryn, Nicole J Phillips, Dan J Stein, and Jonathan C Ipser. 2022. "Pharmacotherapy for Post Traumatic Stress Disorder (PTSD)." *The Cochrane database of systematic reviews* 3(3): CD002795. doi:10.1002/14651858.CD002795.pub3.
- Wolf, Erika J, Mark W Miller, Kelly M Harrington, and Annemarie Reardon. 2013. "NIH Public Access." 121(1): 256–62. doi:10.1037/a0023237.Personality-Based.
- Woodburn, Samuel C, Justin L Bollinger, and Eric S Wohleb. 2021. "Synaptic and Behavioral Effects of Chronic Stress Are Linked to Dynamic and Sex-Specific Changes in Microglia Function and Astrocyte Dystrophy." *Neurobiology of stress* 14: 100312. doi:10.1016/j.ynstr.2021.100312.
- Wu, Ming-Fung, Robert Nienhuis, Nigel Maidment, Hoa A. Lam, and Jerome M. Siegel. 2011. "Role of the Hypocretin (Orexin) Receptor 2 (Hcrt-R2) in the Regulation of

- Hypocretin Level and Cataplexy.” *The Journal of Neuroscience* 31(17): 6305–10. doi:10.1523/JNEUROSCI.0365-11.2011.
- Xi, Kaiwen, Xin Huang, Tiaotiao Liu, Yang Liu, Honghui Mao, Mengmeng Wang, Dayun Feng, et al. 2021. “Translational Relevance of Behavioral, Neural, and Electroencephalographic Profiles in a Mouse Model of Post-Traumatic Stress Disorder.” *Neurobiology of Stress* 15(July): 100391. doi:10.1016/j.ynstr.2021.100391.
- Xie, Zizhen, Fei Chen, William A Li, Xiaokun Geng, Changhong Li, Xiaomei Meng, Yan Feng, Wei Liu, and Fengchun Yu. 2017. “A Review of Sleep Disorders and Melatonin.” *Neurological Research* 39(6): 559–65. doi:10.1080/01616412.2017.1315864.
- Xu, Min, Shinjae Chung, Siyu Zhang, Peng Zhong, Chenyan Ma, Wei-Cheng Chang, Brandon Weissbourd, et al. 2015. “Basal Forebrain Circuit for Sleep-Wake Control.” *Nature neuroscience* 18(11): 1641–47. doi:10.1038/nn.4143.
- Yamabe, Masato, Kazumasa Horie, Hiroaki Shiokawa, Hiromasa Funato, Masashi Yanagisawa, and Hiroyuki Kitagawa. 2019. “MC-SleepNet: Large-Scale Sleep Stage Scoring in Mice by Deep Neural Networks.” *Scientific Reports* 9(1): 1–12. doi:10.1038/s41598-019-51269-8.
- Yang, Ying, and Jian Zhi Wang. 2017. “From Structure to Behavior in Basolateral Amygdala-Hippocampus Circuits.” *Frontiers in Neural Circuits* 11. doi:10.3389/fncir.2017.00086.
- Yaroush, Rita, Michael J. Sullivan, and Bruce R. Ekstrand. 1971. “Effect of Sleep on Memory: II. Differential Effect of the First and Second Half of the Night.” *Journal of Experimental Psychology* 88(3): 361–66. doi:10.1037/h0030914.
- Yasugaki, Shinnosuke, Chih Yao Liu, Mitsuaki Kashiwagi, Mika Kanuka, Takato Honda, Shingo Miyata, Masashi Yanagisawa, and Yu Hayashi. 2019. “Effects of 3 Weeks of Water Immersion and Restraint Stress on Sleep in Mice.” *Frontiers in Neuroscience* 13(October): 1–14. doi:10.3389/fnins.2019.01072.

- Yehuda, Rachel, Charles W Hoge, Alexander C McFarlane, Eric Vermetten, Ruth A Lanius, Caroline M Nievergelt, Stevan E Hobfoll, et al. 2015. "Post-Traumatic Stress Disorder." *Nature reviews. Disease primers* 1: 15057. doi:10.1038/nrdp.2015.57.
- Yilmaz, Melis, and Markus Meister. 2013. "Rapid Innate Defensive Responses of Mice to Looming Visual Stimuli." *Current biology: CB* 23(20): 2011–15. doi:10.1016/j.cub.2013.08.015.
- Yoo, Seung-Schik, Ninad Gujar, Peter Hu, Ferenc A Jolesz, and Matthew P Walker. 2007. "The Human Emotional Brain without Sleep — a Prefrontal Amygdala Disconnect." *Current Biology* 17(20): R877–78. doi:https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.007.
- Yu, Kai, Pedro Garcia da Silva, Dinu F. Albeanu, and Bo Li. 2016. "Central Amygdala Somatostatin Neurons Gate Passive and Active Defensive Behaviors." *Journal of Neuroscience* 36(24): 6488–96. doi:10.1523/JNEUROSCI.4419-15.2016.
- Zhang, Ye, Rong Ren, Larry D. Sanford, Linghui Yang, Yuenan Ni, Junying Zhou, Jihui Zhang, et al. 2020. "The Effects of Prazosin on Sleep Disturbances in Post-Traumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Sleep Medicine* 67: 225–31. doi:10.1016/j.sleep.2019.06.010.
- Zhang, Ye, Rong Ren, Larry D. Sanford, Linghui Yang, Junying Zhou, Jihui Zhang, Yun Kwok Wing, et al. 2019. "Sleep in Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Polysomnographic Findings." *Sleep Medicine Reviews* 48: 101210. doi:10.1016/j.smr.2019.08.004.
- Zheng, Chaowen, Yanwang Huang, Binshi Bo, Lei Wei, Zhifeng Liang, and Zuoren Wang. 2020. "Projection from the Anterior Cingulate Cortex to the Lateral Part of Mediodorsal Thalamus Modulates Vicarious Freezing Behavior." *Neuroscience Bulletin* 36(3): 217–29. doi:10.1007/s12264-019-00427-z.
- Zielinski, Mark R, James T Mckenna, Robert W Mccarley, West Roxbury, and Harvard Medical. 2017. "Functions and Mechanisms of Sleep." 3(1): 1–36. doi:10.3934/Neuroscience.2016.1.67.Functions.
- Zohar, Dov, Orna Tzischinsky, Rachel Epstein, and Peretz Lavie. 2005. "The Effects of Sleep Loss on Medical Residents' Emotional Reactions to Work Events: A Cognitive-Energy Model." *Sleep* 28(1): 47–54. doi:10.1093/sleep/28.1.47.

Titre : Hétérogénéité de la réponse à un stress de forte intensité : évidences comportementale, neurobiologique et hypnique chez la souris

Mots clés : stress intense ; variabilité interindividuelle ; comportement ; sommeil ; neurobiologie ; modèle animal

Résumé : Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est un trouble mental qui affecte certaines personnes exposées à un stress de forte intensité. L'hétérogénéité d'expression des différents symptômes pourraient expliquer l'absence de traitement efficace et/ou la rechute des patients. Ces sous-types de symptômes sont associés à des activités cérébrales spécifiques, leur meilleure compréhension semble alors cruciale pour la recherche de traitement plus personnalisé et donc plus efficace. Dans ce contexte, le comportement de souris non consanguines a été évalué par plusieurs tests pendant 28 jours après avoir reçu deux chocs électriques de forte intensité.

Une analyse des profils comportementaux en deux étapes a permis de révéler trois phénotypes chez les animaux exposés au stress de forte intensité. La première étape, basée sur un score composite des comportements de type anxiété généralisée, a permis de dissocier les animaux résilients et susceptibles et d'établir un score de sévérité des altérations comportementales. La seconde étape, axée sur les comportements de défense persistants lors de différentes réexpositions à des stimuli associés aux chocs électriques, a permis d'identifier deux phénotypes

comportementaux chez les animaux susceptibles : Les immobiles et les fuyants.

L'analyse de l'expression cellulaire de la protéine Fos a mis en évidence des activations cellulaires distinctes au niveau de l'amygdale (AMG) et de la substance grise périaqueducale (PAG). Plus précisément, la sévérité des altérations comportementales de type TSPT est corrélée positivement à l'activation de l'AMG droite et les phénotypes susceptibles sont associés à des activations différentes le long de l'axe antéropostérieur de la PAG. Les analyses de sommeil mettent également en évidence des différences entre les trois phénotypes d'animaux. En particulier, le sommeil paradoxal semble être un marqueur de résilience post-exposition mais également un indicateur de susceptibilité au développement de la pathologie avant exposition.

En conclusion, en montrant des activations cérébrales distinctes et des effets différentiels sur le sommeil dans les trois phénotypes d'animaux, cette étude montre l'importance d'analyser les profils comportementaux chez la souris. Le raffinement des méthodes d'analyses de ce type devrait renforcer la validité translationnelle du modèle de TSPT, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour des traitements plus personnalisés.

Title: Heterogeneity of response to high-intensity stress: behavioral, neurobiological and sleep evidence in mice

Keywords: high-intensity stress; interindividual variability; behavior; sleep: neurobiology; animal model

Abstract : Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a mental disorder that affects some individuals exposed to high-intensity stress. The heterogeneity in the expression of various symptoms could explain the lack of effective treatment and/or patient relapse. These subtypes of symptoms are associated with specific brain activities; their better understanding appears crucial for the pursuit of more personalized and thus more effective treatment. In this context, the behavior of outbred mice was evaluated through various tests for 28 days after receiving two high-intensity electric shocks.

An analysis of behavioral profiles in two steps revealed three phenotypes in animals exposed to high-intensity stress. The first step, based on a composite score of generalized anxiety-like behaviors, allowed for the differentiation of resilient and susceptible animals and the establishment of a severity score for behavioral alterations. The second step, focused on persistent defensive behaviors during different re-exposures to stimuli associated with electric shocks, identified two behavioral phenotypes in susceptible animals: immobile and fleeing.

Analysis of the cellular expression of the Fos protein highlighted distinct cellular activations in the amygdala (AMG) and the periaqueductal gray matter (PAG). Specifically, the severity of PTSD-like behavioral alterations is positively correlated with right AMG activation, and susceptible phenotypes are associated with different activations along the anteroposterior axis of the PAG. Sleep analysis also revealed differences among the three animal phenotypes. In particular, rapid eye movement (REM) sleep appears to be a marker of post-exposure resilience but also an indicator of susceptibility to pathology development before exposure.

In conclusion, by demonstrating distinct brain activations and differential effects on sleep in the three animal phenotypes, this study highlights the importance of analyzing behavioral profiles in mice. Refinement of analysis methods of this kind should enhance the translational validity of the PTSD model, thus opening new perspectives for more personalized treatments.