



**HAL**  
open science

# **Etude préclinique des conséquences émotionnelles, cognitives et comportementales d'un stress chronique et de ses effets différentiels selon le sexe et la durée du traitement à la corticostérone**

Stéphanie Cramoisy

## **► To cite this version:**

Stéphanie Cramoisy. Etude préclinique des conséquences émotionnelles, cognitives et comportementales d'un stress chronique et de ses effets différentiels selon le sexe et la durée du traitement à la corticostérone. Sciences agricoles. Université Marie et Louis Pasteur, 2025. Français. ⟨NNT : 2025PAST3004⟩. ⟨tel-05100992⟩

**HAL Id: tel-05100992**

**<https://theses.hal.science/tel-05100992v1>**

Submitted on 6 Jun 2025

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.



HAL Authorization

THESE DE DOCTORAT DE L'ETABLISSEMENT UNIVERSITE MARIE & LOUIS PASTEUR

Ecole doctorale n°554

Environnements-Santé

Doctorat de spécialité : Sciences de la vie et de la santé – Neurosciences

Par **Stéphanie Cramoisy**

**Etude préclinique des conséquences émotionnelles, cognitives et comportementales d'un stress chronique et de ses effets différentiels selon le sexe et la durée du traitement à la corticostérone**

Thèse présentée et soutenue à Besançon, le 10 avril 2025

Composition du Jury :

GUILLOUX, Jean-Philippe	PU, Université Paris Saclay, UMRS1178, INSERM	Rapporteur
GUIARD, Bruno	PU, Faculté de Pharmacie de Toulouse, UMR5169, CNRS	Rapporteur
PARKES, Shauna	CR CNRS, Bordeaux Neurocampus	Examinatrice
BENNABI, Djamila	PU-PH, CHRU Besançon, Université Marie & Louis Pasteur, UMR1322, INSERM	Examinatrice & Présidente du jury
PETERSCHMITT, Yvan	PU, Université Marie & Louis Pasteur, UMR1322, INSERM	Directeur de thèse
BOURASSET, Fanchon	PU, Université Marie & Louis Pasteur, UMR1322, INSERM	Co-directrice de thèse

**Titre : Etude préclinique des conséquences émotionnelles, cognitives et comportementales d'un stress chronique et de ses effets différentiels selon le sexe et la durée du traitement corticostérone**

**Mots clés :** Prise de décision ; Apprentissages striatum dépendant ; Apprentissage hippocampe dépendant ; Corticostérone ; Stress chronique ; Effet du sexe

**Résumé :** Ce travail de thèse explore l'impact du stress chronique sur la santé mentale, en intégrant les dimensions émotionnelle, cognitive et comportementale et en considérant le rôle modulateur du sexe. Trois études, utilisant un modèle murin de stress chronique par une exposition à la corticostérone, ont été menées afin d'explorer différents aspects de la prise de décision chez les animaux mâles et femelles : la prise de risque, les stratégies d'adaptation et la stratégie de navigation. La première étude a révélé une sensibilité accrue aux pénalités dans la prise de décision dans une tâche de pari chez les souris femelles exposées à un stress chronique mais pas chez les souris exposées de façon plus courte au stress. La deuxième étude, comparant des souris mâles et femelles dans une tâche d'évitement du vide et une tâche de consommation inhibée par la nouveauté, a mis en évidence des différences sexuelles dans la réponse au stress et les stratégies d'adaptation : les mâles ont montré une réponse plus prévisible, tandis que les femelles présentaient une réponse plus complexe et variable, probablement modulée hormonalement. Enfin, la troisième étude, réalisée chez des souris mâles, a démontré des déficits d'apprentissage et de performance motrice en condition de stress chronique, ainsi qu'une stratégie d'adaptation passive. Ces résultats, cohérents avec la littérature, révèlent un impact multidimensionnel et sexospécifique du stress chronique, affectant les processus émotionnels, cognitifs et comportementaux. Cette recherche souligne la nécessité d'approches plus intégrées et d'intégrer davantage le sexe comme variable biologique dans les études pour la compréhension et le traitement des troubles neuropsychiatriques liés au stress.

**Title : Preclinical Study of the Emotional, Cognitive, and Behavioural Consequences of Chronic Stress and its Differential Effects According to Sex and Duration of Corticosterone Treatment**

**Keywords :** Decision-making ; Striatum-dependent learning ; Hippocampus-dependent learning ; Corticosterone ; Chronic stress ; Sex effect

**Abstract :** This thesis work explores the impact of chronic stress on mental health by integrating emotional, cognitive, and behavioural dimensions, while considering the modulatory role of sex. Three studies, using a mouse model of chronic stress with an exposure to corticosterone, were conducted to explore different aspects of decision-making in male and female animals: risk-taking, coping strategies, and navigation strategy. The first study revealed an increased sensitivity to penalties in decision-making in a gambling task among female mice exposed to chronic stress, but not in mice exposed to shorter durations of stress. The second study, comparing male and female mice in a cliff avoidance reaction task and a novelty suppressed feeding task, highlighted sex differences in stress response and coping strategies: males exhibited a more predictable response, while females showed a more complex and variable response, likely hormonally modulated. Finally, the third study, conducted in male mice, demonstrated deficits in learning and motor performance under chronic stress, as well as a passive coping strategy. These results, consistent with the literature, reveal a multidimensional and sex-specific impact of chronic stress, affecting emotional, cognitive, and behavioral processes. This research emphasizes the need for more integrated and sex-specific approaches for understanding and treating neuropsychiatric disorders related to stress.

« Celui qui a un pourquoi pour vivre peut supporter n'importe quel comment. »

Friedrich Nietzsche

# REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les membres de mon jury, Pr. Jean-Philippe Guilloux, Pr. Bruno Guiard, Dr. Shauna Parkes et Pre. Djamila Bennabi, pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Je les remercie pour l'attention qu'ils ont porté à mes travaux, pour leurs précieux commentaires et les échanges enrichissants durant la soutenance.

Je tiens ensuite à exprimer ma gratitude à mon directeur de thèse, Pr. Yvan Peterschmitt, pour m'avoir donné l'opportunité du doctorat. Je te suis particulièrement reconnaissante d'avoir eu toute confiance en mes capacités d'autonomie. Je te remercie sincèrement pour tes corrections de thèse, tes commentaires et conseils et le temps que tu as su y consacrer. Aussi, un grand merci à la Pre. Fanchon Bourasset pour avoir accepté de devenir ma co-directrice dès ma 2<sup>ème</sup> année de thèse. Sans ton soutien, il aurait été bien plus compliqué de poursuivre et de finaliser ce projet ainsi que construire l'article essentiel à ma soutenance. Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance pour ta bienveillance, ta patience et ta persévérance. Grâce à tes encouragements et tes conseils, j'ai pu surmonter mes doutes et ne rien lâcher.

Je remercie Pr. Yann Pellequer pour le pelliculage des pellets de quinine et Dr. Francis Bonnefoy pour son investissement dans les prélèvements sanguins de mes souris. Je remercie Pr. David Belin pour ses conseils lors des comités de suivi de thèse. Mes remerciements vont aussi au Dr. Jacques Blanc pour son soutien indirect lors de mes dernières années de thèse. Merci à l'ensemble du personnel de l'animalerie centrale pour le soin apporté aux animaux ayant servis pour la réalisation de ce travail. J'exprime ma reconnaissance à l'ensemble des souris qui ont contribué à ce travail de thèse.

J'adresse également mes remerciements à l'ensemble de l'équipe UMR INSERM 1322 pour son accueil lors de ces quatre années (et demi) de thèse. Je remercie le directeur du laboratoire Pr. Emmanuel Haffen. Je remercie Dr. Pierre-Yves Risold et Christophe Houdayer pour vos conseils et votre sympathie. Cela dit entre-nous, Christophe, je suis contente que tes prédictions ne se soient pas réalisées ! Je remercie aussi Corinne Noel pour toutes les démarches administratives et ta bonne humeur. Merci à Bahrie, Stéphanie, Lucas, Marion et

Léa pour tous les bons moments et les rires. Un grand merci à Lidia pour ton aide, ton soutien et ton amitié durant les premières années de ma thèse. Ton encadrement m'a été précieux pour commencer cette thèse, en me permettant de la démarrer sur des projets concrets où j'ai pu développer mes propres compétences. Je te remercie pour ce que tu m'as appris, tes conseils avisés, et le temps précieux que tu as pris pour m'aider dans mon premier article. Je te suis reconnaissante et je te souhaite le meilleur. Un grand merci à Guillaume, pour ton amitié et le soutien précieux que tu m'as offert. J'apprécie vraiment nos longues conversations, nos cafés/thés et ces moments de partage au resto qui me remontent le moral. Je suis convaincue que nous nous comprenons parfaitement ;) ! Je te souhaite de réussir brillamment dans ton avenir pro.

Sur un plan plus personnel, je voudrais remercier ma famille et mes ami(e)s. Ces années ont été marquées par de bien éprouvants moments qui se sont ajoutés aux difficultés de la thèse. D'abord, je voudrais remercier mon grand-père. Tu n'auras pas le plaisir de pouvoir la lire, mais j'espère que tu seras fier d'où tu es.

Je remercie aussi tous mes compagnons à quatre pattes qui m'ont tenu compagnie et dont la présence a été un réel soutien émotionnel. En particulier, mon chien Kovu qui a légitimé de marcher des heures durant.

Merci à Célia pour ton soutien, malgré la grande distance. J'apprécie vraiment notre compréhension mutuelle, et nos conversations me réchauffent le cœur.

Je voudrais remercier mon partenaire Maxence. Bien que tu sois arrivé de manière tardive dans le déroulé de ces années de thèse, ton soutien est essentiel pour moi. Je te suis profondément reconnaissante pour tes mots réconfortants et tes encouragements. Ces moments passés en ta compagnie illuminent véritablement mes journées et me permettent de me ressourcer. Merci d'être là, merci d'être qui tu es.

Je remercie ma Sœur et mon Papa, mon Taha. Merci pour votre amour inconditionnel, votre écoute et votre soutien sans faille. Vous avez toujours su me donner le courage de continuer.

Je te remercie infiniment ma Maman pour TOUT : des heures de conversations téléphoniques à ton soutien intangible, je ne pourrais tout énumérer. Tu ne saurais appréhender l'ampleur

de ma gratitude envers toi. Sans toi, ces deux dernières années de thèse n'auraient pas été, et je serais resté sur un goût d'inachevé, car derrière mon financement FINIKS de 9 mois et mes 9 mois suivants sans emploi, c'est bien toi qui me soutiens toujours. Je t'aime infiniment, et je te dédie ma thèse.

Pour finir, on pense souvent aux autres, et peu à soi-même. Mais il est important de faire valoir que si je suis ici aujourd'hui, que j'ai pu aller si loin, c'est avant tout grâce à moi-même. La résilience est un mot qui est maintenant ancré.

# TABLE DES MATIERES

<b>Remerciements</b>	<b>5</b>
<b>Table des matières</b>	<b>8</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>13</b>
<b>Liste des Tableaux</b>	<b>17</b>
<b>Abréviations</b>	<b>18</b>
<b>Publications et communications</b>	<b>20</b>
<i>I. Articles</i>	20
<i>II. Posters</i>	20
<b>Contexte scientifique</b>	<b>22</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>28</b>
<i>I. Stress et régulation émotionnelle</i>	29
1. Réponses physiologiques et comportementales	33
2. Régulations par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	34
2.1 Axe HPA et glucocorticoïdes	34
2.2 Dimorphismes sexuels : axe HPA et sensibilité au stress	37
a. Exposition prénatale et précoce au stress	37
b. Adaptations de l'axe HPA	37
c. Rôle des hormones sexuelles	38
2.3 Impact du stress chronique sur la régulation de l'axe HPA et les pathologies associées	40
<i>II. Modélisation du stress chronique chez le rongeur</i>	44
1. Validité d'un modèle animal	44
2. Modèles animaux de stress chronique	46
2.1 Modèles développementaux	47
2.2 Les modèles de stress social	47
2.3 Modèles de stress imprévisibles	47
2.4 Modèles chirurgicaux	48
2.5 Modèles pharmacologiques	49
3. Réponses de l'axe HPA et des glucocorticoïdes dans les modèles de stress chronique	49

4. Conséquences émotionnelles et comportementales d'un stress chronique : phénotypes d'anxiété-dépression _____	50
5. Effets du stress chronique sur la cognition : focus sur le processus de la prise de décision _____	51
5.1 Prise de décision : les étapes séquentielles _____	52
5.2 Exploration des étapes de la prise de décision _____	56
d. Prise de décision dirigée vers un but _____	56
e. Système des habitudes _____	58
f. Prise de risque _____	58
g. Impulsivité _____	59
5.3 Tests comportementaux _____	61
a. Exemples de tests comportementaux permettant d'évaluer la prise de décision dirigée vers un but et l'apprentissage des habitudes _____	61
b. Exemples de tests comportementaux permettant d'évaluer la prise de risque _____	62
c. Exemples de tests comportementaux évaluant différentes formes d'impulsivité _____	64
5.4 Neurobiologie de la prise de décision _____	65
a. Neurobiologie impliquée dans l'évaluation des choix et résultats _____	66
b. Substrats neurobiologiques impliqués dans l'implémentation de la décision _____	67
Prise de décision dirigée vers un but et système des habitudes : focus sur les ganglions de la base _____	67
Prise de décision risquée _____	69
Prise de décision impulsive _____	71
5.5 Dimorphisme sexuel en condition saine dans les processus de prise de décision _____	73
a. Dans la prise de décision en condition d'incertitude ou de risque _____	74
b. Dans la prise de décision impulsive _____	75
5.6 Effet du stress chronique sur la prise de décision _____	76
a. Effet du stress chronique sur l'évaluation des choix/résultats : focus sur l'anhédonie et l'apathie _____	76
b. Effet du stress chronique sur la mémoire et l'apprentissage _____	78
c. Effet du stress chronique sur la prise de décision orientée vers un but et le système des habitudes _____	79
d. Effet du stress chronique sur la prise de risque et la prise de décision impulsive _____	80
<b>Hypothèses et objectifs _____</b>	<b>81</b>
I. Hypothèses _____	82
II. Objectifs _____	83
<b>Matériels et Méthodes communs à tous les chapitres _____</b>	<b>85</b>
I. Animaux _____	86

II.	<i>Traitement pharmacologique</i>	87
III.	<i>Caractérisation phénotypique</i>	87
IV.	<i>Récapitulatifs des tests utilisés</i>	89
V.	<i>Analyses statistiques des données</i>	91
	<b>Résultats</b>	<b>93</b>
I.	<i>Etude de l'incidence d'un traitement court et long aux glucocorticoïdes sur la prise de décision et la prise de risque dans une tâche de pari en chambre opérante chez les femelles</i>	94
1.	Article	95
2.	Données complémentaires	114
2.1	Consommation dans le mGT	114
2.2	Mise en relation des résultats du mGT, du CAR et du NSF	115
3.	Conclusions partie I	116
II.	<i>Etude de l'effet du sexe et de l'incidence d'un traitement chronique aux glucocorticoïdes sur la prise de risque et les comportements d'approche et d'évitement</i>	118
1.	Introduction	118
2.	Matériels et méthodes	119
2.1	Animaux	119
2.2	Test d'évitement du vide	119
2.3	Test de consommation inhibée par la nouveauté	120
2.4	Analyses statistiques	121
3.	Résultats - le test d'évitement du vide	122
3.1	Chez les mâles	122
a.	Avant une série de tests comportementaux complémentaires	122
b.	Après une série de tests comportementaux complémentaires	123
c.	Influence de la chronologie des tests comportementaux	125
3.2	Chez les femelles	128
a.	Cycle œstral	128
b.	Résultats comportementaux du test d'évitement du vide	128
3.3	Effet du sexe	130
4.	Résultats - le test de consommation inhibée par la nouveauté	131
4.1	Chez les mâles	131
4.2	Chez les femelles	132
4.3	Effet du sexe	134
5.	Mise en relation des résultats des FCS, CAR et NSF	135
6.	Discussion	137
6.1	CAR	138

6.2	NSF	140
6.1	Corrélations	141
7.	Conclusions partie II	143
<i>III. Etude de l'effet d'un traitement chronique aux glucocorticoïdes sur les processus</i>		
<i>d'apprentissages dépendant de l'hippocampe et/ou du striatum dorsal chez les mâles</i>		
1.	Introduction	144
2.	Matériels et méthodes	146
2.1	Animaux et design expérimental	146
2.2	Test de la nage forcée	146
2.3	Tâche d'apprentissage d'aptitudes motrices	147
2.4	Test d'apprentissage de la réponse – Response learning	148
2.5	Test d'apprentissage spatial - Place learning	150
3.	Résultats	152
3.1	Etat du pelage	152
3.2	Test de la nage forcée	153
3.3	Test d'évitement du vide	154
3.4	Test d'apprentissage moteur	155
3.5	Mise en relation des données	156
3.6	Test d'apprentissage de la réponse	158
a.	Performances globales	158
b.	Données chronométriques	160
c.	Mise en relation des résultats du test d'apprentissage de la réponse et d'autres paramètres comportementaux	161
3.7	Test d'apprentissage spatial	162
a.	Evolution dans le temps des performances	162
b.	Données chronométriques	165
c.	Sessions d'évaluation de la stratégie par essais à l'aveugle	166
d.	Mise en relation des résultats du test d'apprentissage spatial et d'autres paramètres comportementaux	167
4.	Discussion	168
4.1	Effet pharmacologique et émotionnel de la CORT	168
4.2	Effet de la CORT sur les stratégies adaptatives	168
4.3	Effet de la CORT sur les performances d'apprentissage	169
<i>IV. Etude de l'incidence neurobiologique d'un traitement aux glucocorticoïdes sur l'Apprentissage de la réponse et l'apprentissage spatial chez les mâles</i>		
1.	Introduction	173
2.	Matériel et méthodes	174

2.1	Traitement des cerveaux de souris : fixation et coupe	174
2.2	Immunohistochimie des produits FosB et cFos	175
2.3	Acquisition et analyse d'images	177
2.4	Résultats préliminaires	177
a.	Résultats cFos	177
b.	Résultats FosB	178
3.	Relations entre comportement et neurobiologie	178
4.	Discussion	180
5.	Conclusions parties III et IV	181
	<b>Discussion générale</b>	<b>183</b>
I.	<i>Efficacité pharmacologique de la CORT selon le sexe par l'évaluation de l'état du pelage</i>	185
II.	<i>Effet de la CORT sur la cognition et le comportement selon le sexe</i>	187
1.	Système sensori-moteur	187
2.	En fonction de la valence des stimuli et de l'état émotionnel	187
2.1	Comportement d'approche et d'évitement	187
2.2	Apprentissage par récompense	190
2.3	Evaluation de la récompense et réactivité à la récompense	191
III.	<i>Effet neurobiologique de la CORT sur le striatum et l'hippocampe</i>	193
IV.	<i>Limites</i>	196
	<b>Conclusions et perspectives</b>	<b>198</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>200</b>
	<b>Annexes</b>	<b>263</b>

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 – Schéma des interactions entre les systèmes d'approche (BAS), d'évitement (FFFS = Lutte-Fuite-Torpeur) et de conflit (BIS = inhibition comportementale).</b> .....	32
<b>Figure 2 – Représentation schématique des réponses physiologiques et comportementales au stress.</b> .....	34
<b>Figure 3 - Représentation simplifiée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA).</b> .....	35
<b>Figure 4 - Schéma des 5 étapes séquentielles principales de la prise de décision.</b> ... 55	
<b>Figure 5 – Organisation anatomique du réseau hippocampique chez la souris.</b> .....	57
<b>Figure 6 – Représentation 3D chez la souris des structures composant les ganglions de la base (modifié à partir de Kim et al. (2020)).</b> .....	67
<b>Figure 7 – Représentation schématique des voies directes et indirectes des ganglions de la base.</b> .....	69
<b>Figure 8 – Evaluation de la consommation des récompenses obtenues dans le mGT chez les femelles.</b> .....	115
<b>Figure 9 - Comparaison des latences et probabilités de chute dans le CAR réalisé avant une série de tests comportementaux complémentaires chez les souris mâles.</b> .....	123
<b>Figure 10 – Comparaison des latences et probabilités de chute dans le CAR réalisé après une série de tests comportementaux complémentaires chez les souris mâles.</b> .....	124
<b>Figure 11 - Comparaison des latences et probabilités de chute dans le CAR au sein de chaque condition de traitement pour chaque condition chronologique du CAR chez les souris mâles.</b> .....	126

Figure 12 - Comparaison des latences et probabilités de chute dans le CAR au sein de chaque condition de planification de test entre chaque condition de traitement chez les souris mâles. ....	127
Figure 13 - Comparaison des latences et probabilités de chute dans le CAR réalisé après une série de tests comportementaux complémentaires chez les souris femelles....	129
Figure 14 – Comparaison entre sexe (mâle, ♂ vs. femelle, ♀) des latences et probabilités de chute dans le CAR réalisé après une série de tests comportementaux complémentaires. ....	130
Figure 15 - Comparaison des latences et probabilités de consommation dans le test du NSF chez les souris mâles. ....	132
Figure 16 – Comparaison des latences et probabilités de consommation dans le test du NSF chez les souris femelles. ....	133
Figure 17 - Comparaison entre sexe (mâle, ♂ vs. femelle, ♀) des latences et probabilités de consommation dans le test du NSF. ....	135
Figure 18 - Corrélations entre les latences de chute dans le test d'évitement du vide (CAR), la latence de consommation dans le test de consommation inhibée par la nouveauté (NSF) et le score de l'état du pelage (FCS) correspondant chez les mâles (gauche) et les femelles (droite). ....	137
Figure 19 - Schéma d'un exemple de session d'entraînement du test d'apprentissage de la réponse. ....	150
Figure 20 – Schéma d'un exemple de session d'entraînement du test d'apprentissage spatial (A) et d'une session de probe-trial (B). ....	151
Figure 21 – Effet du traitement chronique CORT sur l'état du pelage. ....	152
Figure 22 – Effet du traitement chronique CORT sur la stratégie d'adaptation des souris dans le test de la nage forcée. ....	153

<b>Figure 23 – Effet du traitement chronique CORT sur la prise de risque dans un contexte aversif non appétitif dans le test d'évitement du vide.....</b>	<b>154</b>
<b>Figure 24 – Effet du traitement chronique CORT sur l'apprentissage moteur et l'habileté motrice. ....</b>	<b>155</b>
<b>Figure 25 - Corrélations entre les latences de chutes dans le test d'apprentissage moteur (rotarod) et les données d'immobilité dans le test de la nage forcé (FST) (B), le score de l'état du pelage (FCS) correspondant (B) et la latence de latence de chute dans le test d'évitement du vide (CAR) (C) chez les souris mâles.....</b>	<b>157</b>
<b>Figure 26 - Corrélations entre les proportions de consommation, de choix, de choix corrects et les latences de choix et de consommation dans le test d'apprentissage de la réponse (RL). ....</b>	<b>159</b>
<b>Figure 27 – Effet du traitement chronique CORT sur différents paramètres du test d'apprentissage de la réponse. ....</b>	<b>161</b>
<b>Figure 28 - Corrélations entre la proportion moyenne de choix corrects sur les 2 dernières sessions du test d'apprentissage de la réponse (RL) et le score de l'état du pelage (FCS) (A), les latences de chute dans le test d'évitement du vide (CAR) (B), les latences de chute dans le test d'apprentissage moteur (rotarod) (C) et les données dans le test de la nage forcée (FST) (D). ....</b>	<b>162</b>
<b>Figure 29 - Corrélations entre les proportions de consommation, de choix, de choix corrects et les latences de choix et de consommation dans le test d'apprentissage spatial (PL). ....</b>	<b>164</b>
<b>Figure 30 - Effet du traitement CORT sur différents paramètres du test d'apprentissage spatial.....</b>	<b>166</b>
<b>Figure 31 – Effet du traitement CORT sur les proportions de choix dans les probe-trials (PT)du test d'apprentissage spatial. ....</b>	<b>167</b>
<b>Figure 32 - Représentations graphiques moyenne des régions d'intérêt (ROI) pour l'étude de l'expression de cFos et FosB dans les régions dorsolatérale (DL) et dorsomédiane</b>	

**(DM) du striatum** (en violet ; entre Bregma +0.50mm et +1.10mm), **et les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe** (en vert ; entre Bregma -1.46mm et -2.06mm). (Schéma à partir de l'atlas de Franklin & Paxinos, 2008). ..... 177

**Figure 33 – Quantification du marquage des antigènes c-Fos (A) et FosB (B) dans le striatum dorsolatéral (DLS) et dorsomédian (DMS), et les structures CA1 et CA3 de l'hippocampe.** ..... 179

**Figure 34 – Progression des masses pondérables des (A) 101 souris mâles (♂VEH, n=52 ; ♂CORT, n=49) impliquées dans la tâche de pari en chambre opérante ou les tests d'apprentissage spatial ou d'apprentissage de la réponse pendant une restriction alimentaire (RA) quotidienne, et (B) souris femelles (♀VEH, n=19 ; ♀CORT, n=20) impliquées dans la tâche de pari en chambre opérante.**..... 263

**Figure 35 – Comparaison des probabilités de chute dans le CAR à 5 semaines de traitement pour chaque condition de traitement et de chronologie du test chez les souris mâles.** ..... 264

**Figure 36 – Comparaison des probabilités de chute dans le CAR entre chaque groupe de traitement, pour chaque délai de traitement chez les souris mâles.** ..... 265

# LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1 - Récapitulatif des tests comportementaux, des paramètres et de la neurobiologie évalués, de leurs implications dans l'évaluation des dimensions récapitulant un phénotype d'anxiété-dépression et/ou des processus de prise de décisions, de leurs implications et répercussions, de la présence ou non d'une évaluation de l'effet du sexe, ainsi que dans quelle(s) partie(s) des résultats de cette thèse ils sont traités. .... 89**

**Tableau 2 - Corrélations entre les performances globales dans la tâche de pari en chambre opérante, la latence de consommation dans le test de consommation inhibée par la nouveauté (NSF) et la latence de chute dans le test d'évitement du vide (CAR). .... 116**

**Tableau 3 – Répartition des animaux et effectifs dans le test d'évitement du vide. .... 120**

**Tableau 4 - Répartition des animaux et effectifs dans le test de consommation inhibée par la nouveauté. .... 121**

**Tableau 5 – Tableau de corrélations entre les quantifications des expressions c-Fos et FosB et les résultats comportementaux dans le test d'apprentissage spatial (PL) : la proportion de choix égocentrique dans le probe-trial (PT) 3, la proportion moyenne de ce type de choix sur l'ensemble des PT et la proportion de choix corrects sur la dernière session de PL. .... 180**

# ABRÉVIATIONS

## 1.2.3...

**5CSRTT** : *5-choice serial reaction time task*

**5-HT** : Sérotonine

**5-HT<sub>1B</sub>R** : récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> à la sérotonine

## A

**ACTH** : Hormone adrénocorticotrope

**AVP** : Arginine vasopressine

## B

**BAS** : Système d'Approche Comportementale (*Behavioral Approach System*)

**BIS** : Système d'Inhibition Comportementale (*Behavioral Inhibitory System*)

**BIS-11** : *Barratt Impulsiveness Scale*

**BLA** : Amygdale basolatérale

## C

**CBG** : *Corticosteroid binding globulin*

**CCa** : Cortex cingulaire antérieur

**CORT** : Corticostérone

**CRF** : *Corticotropin-releasing factor*

## D

**DA** : Dopamine

**DD** : Test de gratification différée (*Delay Discounting*)

**DLS** : Striatum dorso-latéral

**DMS** : striatum dorso-médian

## F

**FCS** : Etat du plage (*Fur Coat State*)

**FFFS** : Système de Lutte-Fuite-Torpeur (*Fight-Flight-Freeze System*)

**Fr** : Test de Friedman

**FST** : Test de la nage forcé (*Forced swim test*)

## G

**GB** : Ganglions de la base

**GBW** : Test de Gehan-Breslow-Wilcoxon

**GC** : Glucocorticoïdes

**GNG** : Tâche du *Go/No-Go*

**GR** : Récepteurs des GC

## H

**HPA** : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

## I

**IGT** : *Iowa gambling task*

**IL** : Infralimbique

## K

**KO** : *knock-out*

## M

**mGT** : *mouse gambling task*

**MR** : Récepteurs des minéralocorticoïdes

## N

**NAc** : Noyau accumbens

**NSF** : Test de l'alimentation inhibée par la nouveauté (*Novelty suppressed feeding*)

## O

**OFC** : Cortex orbitofrontal

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

## P

**PFC** : Cortex préfrontal

**PFCdl** : PFC dorsolatéral

**PFCm** : PFC médian

**pL** : Prélimbique

**PL** : Test d'apprentissage spatial (*Place learning*)

**PT** : Essai à l'aveugle (*Probe-trial*)

**PTSD** : Trouble du stress post-traumatique

**PVN** : Noyau paraventriculaire de l'hypothalamus

## R

**RDoC** : *Research Domain Criteria*

**RDT** : *Risky decision-making task*

**rGT / rIGT** : *Rat gambling task*

**RL** : Test d'apprentissage de la réponse (*Response learning*)

## S

**SNA** : Système nerveux autonome

**SNC** : Système nerveux central

**SSRT** : *Stop signal reaction time task*

## T

**TDAH** : Troubles déficitaires de l'attention et de l'hyperactivité

**TDM** : Trouble de la dépression majeure

## U

**UCMS** : Stress chronique modéré imprévisible (*Unpredictable Chronic Mild Stress*)

**UMW** : Test du U de Mann-Whitney

## W

**Wilc** : Test de Wilcoxon

# PUBLICATIONS ET

# COMMUNICATIONS

## I. ARTICLES

► **S. Cramoisy**, L. Cabeza, B. Ramadan, C. Houdayer, E. Haffen, D. Belin, Y. Peterschmitt & F. Bourasset, “Cumulative effect of stress on decisional exploration-to-exploitation switch assessed through an operant gambling task in female mice”, *Brain Research (en revision chez l’éditeur)*

► B. Ramadan, L. Cabeza, **S. Cramoisy**, C. Houdayer, P. Audrieu, J-L. Millot, E. Haffen, PY. Risold & Y. Peterschmitt, “Beneficial effects of prolonged 2-phenylethyl alcohol inhalation on chronic distress-induced anxio-depressive-like phenotype in female mice”, *Biomedicine & pharmacotherapy* (2022); DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113100

► L. Cabeza, B. Ramadan, **S. Cramoisy**, C. Houdayer, E. Haffen, PY. Risold, D. Fellmann & Y. Peterschmitt, “Chronic distress in male mice impairs motivation compromising both effort and reward processing with altered anterior insular cortex and basolateral amygdala neural activation”, *Frontiers in Behavioural Neuroscience* (2021); DOI: 10.3389/fnbeh.2021.717701

## II. POSTERS

► **S. Cramoisy**, L. Cabeza, B. Ramadan, C. Houdayer, E. Haffen, F. Bourasset, Y. Peterschmitt, “Chronic corticosterone administration and decision-making in female mice in an operant mouse gambling task”, FENS 2024 (Austria), 25th – 29th June 2024.

► **S. Cramoisy**, L. Cabeza, B. Ramadan, C. Houdayer, E. Haffen, F. Bourasset, Y. Peterschmitt, “Impact of Chronic corticosterone administration on striatal and hippocampal learning in adult male mice”, IBRO 2023 (Spain), 9th – 13th September 2023.

► **S. Cramoisy**, L. Cabeza, B. Ramadan, C. Houdayer, E. Haffen, F. Bourasset, D. Belin, Y. Peterschmitt, “Sex-specific impact of chronic stress on decision-making assessed in operant mouse gambling paradigm”, IBRO 2023 (Spain), 9th – 13th September 2023.

► **S. Cramoisy**, L. Cabeza, B. Ramadan, C. Houdayer, E. Haffen, F. Bourasset, D. Belin, Y. Peterschmitt, “Sex-specific impact of Chronic corticosterone administration on decision-making assessed in operant mouse gambling paradigm”, EBBS 2023 (Netherland), 26th-29th August 2023.

► **S. Cramoisy**, L. Cabeza, B. Ramadan, C. Houdayer, E. Haffen, F. Bourasset, D. Belin, Y. Peterschmitt, “Sex-dependent influence of prolonged stress on decision-making assessed in a new operant mouse gambling task”, NeuroFrance 2023 (France), 24th-26th May 2023.

► **S. Cramoisy**, L. Cabeza, B. Ramadan, C. Houdayer, E. Haffen, F. Bourasset & Y. Peterschmitt, “Chronic corticosterone administration in mice alters behavioural strategy implementation by modifying striatal-dependent motor and cognitive activity”, FENS 2022 (France), 9th-13th July 2022.

► Y. Peterschmitt, B. Ramadan, **S. Cramoisy**, C. Houdayer, E. Haffen, PY. Risold, D. Fellmann & L. Cabeza, “Combined effort and reward processing impairments compromise motivation with altered anterior insular cortex and basolateral amygdala neural in mice upon chronic distress”, EBBS 2023, Lausanne (Switzerland), 4th -7th September 2021.

► **S. Cramoisy**, L. Cabeza, B. Ramadan, C. Houdayer, E. Haffen, PY. Risold, D. Belin & Y. Peterschmitt, “Assessing impulsivity and risk-taking contributions to adaptive and maladaptive decision-making in distressed mice”, NeuroFrance 2021 (France), 11th -15th July 2021.

► L. Cabeza, B. Ramadan, **S. Cramoisy**, C. Houdayer, E. Haffen, PY. Risold, D. Fellmann & Y. Peterschmitt, “Chronic distress compromises both effort and reward processing with altered anterior insular cortex and basolateral amygdala neural network activation entailing motivation in mice”, NeuroFrance 2021 (France), 11th -15th July 2021.

# CONTEXTE SCIENTIFIQUE

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), la santé mentale est un état de bien-être qui permet aux individus de faire face aux stress de la vie, de réaliser leurs capacités, d'apprendre efficacement et de contribuer à leur communauté. Elle ne se résume pas à l'absence de troubles mentaux, mais s'inscrit dans un continuum complexe, dans lequel les expériences varient d'une personne à l'autre. Cette notion de santé mentale inclut des dimensions émotionnelles, cognitives et comportementales intriquées entre elles. Les dimensions émotionnelles concernent la capacité à éprouver une gamme d'émotions, à les reconnaître et les gérer, et à établir des relations saines avec elles. Une bonne santé émotionnelle contribue à la résilience face au stress et aux défis de la vie. Les dimensions cognitives englobent les processus mentaux tels que la perception, la mémoire, la pensée critique, et la prise de décision. La cognition affecte la manière dont une personne interprète et réagit aux événements en fonction de ses croyances et de ses expériences. Enfin, la dimension comportementale inclut les réponses aux stimuli externes et internes et la gestion des interactions sociales et du stress.

Les troubles neuropsychiatriques affectent ces trois dimensions et représentent un enjeu majeur de santé publique, affectant des millions d'individus à travers le monde et induisant un poids socio-économique considérable (**Ferrari et al., 2013; Pfaff et al., 2022**). Par exemple, en plus de la souffrance humaine engendrée par la dépression, les estimations de l'OMS indiquent qu'il s'agit de la principale cause de perte de productivité due à l'incapacité de travail et le troisième plus grand contributeur au poids mondial de la morbidité (**Pfaff et al., 2022**). La perte de productivité due à l'anxiété et la dépression coûte à l'économie mondiale 1 000 milliards de dollars par an (**The Lancet Global Health, 2020**). Pour autant, l'atlas de la santé mentale de l'OMS a mis en évidence en 2017, qu'en moyenne, les dépenses de santé mentale représentaient moins de 2 % des budgets publics attribués à la santé (**The Lancet Global Health, 2020**). L'OMS souligne l'ampleur de cette problématique en estimant que 280 millions de personnes souffraient de dépression et 301 millions de personnes étaient touchées par des troubles anxieux à l'échelle mondiale en 2019, en faisant des troubles mentaux les troubles les plus courants au monde. Une méta-analyse plus récente souligne que 10,8% de la population présentera au moins un épisode dépressif au cours de sa vie (**Lim et al., 2018**). Aux Etats-Unis, les troubles anxieux sont décrits comme la classe de troubles mentaux la plus courante, avec une prévalence vie-entière de 28,8 %, selon la *National Comorbidity Survey Replication*

(Kessler et al., 2005). Aussi, environ 877 000 décès par suicide sont enregistrés chaque année, et dans les deux tiers des cas, une maladie mentale traitable est reconnue comme un facteur contributif (Pfaff et al., 2022). Un patient sur quatre consultant un service de santé présente au moins un trouble mental, neurologique ou comportemental, mais la plupart de ces troubles ne sont ni diagnostiqués ni traités (Pfaff et al., 2022). La survenue de la pandémie de COVID-19 a exacerbé cette situation, engendrant une augmentation significative de la prévalence des troubles de la dépression majeure<sup>1</sup> (TDM) et troubles anxieux respectivement de +27,6% et +25,6% en 2020 (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021).

Une multitude de facteurs biologiques, tels que la prédisposition génétique, les facteurs épigénétiques, le système immunitaire, la neuroplasticité et l'environnement hormonal, sont considérés comme des éléments contribuant à la physiopathologie des troubles neuropsychiatriques en général et de la dépression en particulier (Pavlidis et al., 2023). Le sexe d'un individu est un prédicteur puissant du risque de développer des troubles neuropsychiatriques comme la dépression ou l'anxiété (Carmichael and Lockhart, 2023; McCarthy et al., 2012), avec une prévalence plus élevée chez les femmes que chez les hommes (Riecher-Rössler, 2017), de l'ordre de 50% d'après l'OMS. Les femmes présentent généralement une plus grande sévérité des symptômes, une fréquence et une persistance accrue des symptômes (Carmichael and Lockhart, 2023). Elles présentent également des biomarqueurs et symptômes cognitifs de la dépression différents de ceux observés chez les hommes (Pavlidis et al., 2023). Ces différences sexuelles dans la prévalence et la symptomatologie des troubles neuropsychiatriques sont attribuées à de multiples facteurs, notamment des variations hormonales (Graham and Milad, 2013), des différences

---

<sup>1</sup> La dépression majeure, ou trouble dépressif majeur, est un état mental caractérisé par une tristesse profonde et persistante, une perte d'intérêt ou de plaisir dans les activités auparavant appréciées, et une incapacité à fonctionner normalement dans la vie quotidienne. Les symptômes incluent souvent une fatigue persistante, des troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie), des changements d'appétit, des sentiments de culpabilité ou de dévalorisation, des difficultés de concentration, et, dans certains cas, des pensées suicidaires. Pour qu'un diagnostic de dépression majeure soit posé, les symptômes doivent être présents pendant au moins deux semaines et causer une détresse ou une altération significative du fonctionnement social, professionnel ou d'autres domaines importants de la vie de la personne. Les critères diagnostiques sont décrits dans le DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux).

neuroanatomiques et fonctionnelles cérébrales (**Maeng and Milad, 2015; Rezzani et al., 2019**), et des interactions gènes-environnement (**Brivio et al., 2020; Labonté et al., 2017**).

Le stress, et plus particulièrement le stress chronique, est reconnu comme un facteur environnemental prépondérant dans l'étiologie des maladies neuropsychiatriques (**Kendler et al., 1999**). Il exacerbe les symptômes existants (**Kendler et al., 1999**) et augmente le risque de rechute (**Pfaff et al., 2022**). Le stress chronique peut, entre autres, entraîner de l'anxiété, des troubles de l'humeur, parfois de l'anhédonie et de l'apathie, influencer la prise de décision (*e.g.*, comportements d'approche ou d'évitement, prise de risque), et générer des troubles des fonctions attentionnelles et mnésiques (**Berton and Nestler, 2006; Davis et al., 2017; Harro, 2023; Labonté et al., 2017; McEwen, 2017; Ménard et al., 2016; Pavlidi et al., 2023; Roche and Kelly, 2023**). En somme, le stress chronique a un fort impact sur les processus émotionnels, motivationnels, cognitifs et comportementaux.

Les interactions entre facteurs génétiques et environnementaux (**Harro, 2023; Roche and Kelly, 2023**), ainsi que l'influence du sexe de l'individu (**Labonté et al., 2017; Seney et al., 2018**), soulignent la nécessité d'approches pluridisciplinaires intégrées. Pour comprendre ces mécanismes complexes, il est essentiel de combiner des données provenant de différentes disciplines, telles que la génétique, la neurobiologie, l'étude du comportement et de l'environnement. La compréhension des étiologies de la dépression ou des troubles anxieux reste incomplète (**Carmichael and Lockhart, 2023**), et le manque de connaissances sur les altérations neurobiologiques spécifiques impacte encore la prise en charge thérapeutique de ces pathologies (**Pavlidi et al., 2023**). En effet, les traitements pharmacologiques utilisés pour traiter les états dépressifs présentent un délai d'action qui retarde le soulagement des symptômes, en plus d'être inefficaces pour 35 % des patients (**Berton and Nestler, 2006; O'Leary et al., 2015**).

La variabilité des réponses au stress d'une personne à l'autre met en évidence la nécessité d'adopter une approche trans-diagnostique basées sur des dimensions. Cette approche permet de tenir compte de la complexité des troubles neuropsychiatriques et de la continuité des phénotypes associés. Elle permet également de s'affranchir des limitations des

classifications catégorielles nosographiques traditionnelles <sup>2</sup> en identifiant des endophénotypes <sup>3</sup>, c'est-à-dire des caractéristiques biologiques, cognitives ou comportementales spécifiques à certains traits ou symptômes. Chez l'animal, il est possible d'identifier des manifestations comparables aux endophénotypes tels que décrits pour l'homme par les *Research Domain Criteria* (RDoC) grâce à la «continuité évolutive <sup>4</sup> » (**Panksepp, 1982**) et une stratégie pertinente de recherche translationnelle est de corrélérer explicitement la recherche chez les animaux et chez les humains (**Anderzhanova et al., 2017**). En effet, bien qu'il soit peu probable qu'il reproduise l'ensemble de la psychopathologie, un modèle animal est susceptible de représenter un ou plusieurs endophénotypes de troubles psychiatriques ou de vulnérabilité à leur développement (**Italia et al., 2020**). De ce fait, la recherche d'équivalents endophénotypiques dans les modèles animaux peut bénéficier des concepts d'approches transdiagnostiques et multidimensionnelles, utilisés pour décrire les troubles psychiatriques (**Harro, 2023**).

Dans ce contexte, l'étude préclinique présentée ci-après a visé à identifier et caractériser l'impact du stress chronique sur les aspects émotionnels, cognitifs et comportementaux, ainsi qu'à préciser les différences de vulnérabilités des individus mâles et femelles. Pour cela, un modèle murin neuroendocrinien a été utilisé en combinaison avec des approches comportementales et neurobiologiques. Les résultats de ces travaux contribuent à

---

<sup>2</sup> Nosographie : désigne les systèmes de classification utilisés en médecine et en psychiatrie pour diagnostiquer et catégoriser les troubles mentaux et physiques. Ces classifications reposent sur des critères spécifiques et définissent des catégories distinctes pour chaque trouble, permettant aux professionnels de la santé de poser des diagnostics et de proposer des traitements appropriés. Par exemple, le DSM (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) et la CIM (Classification internationale des maladies) sont des systèmes de classification nosographique largement utilisés.

<sup>3</sup> Un endophénotype est un trait ou un caractère biologique mesurable qui se situe entre un gène et le phénotype observable (les caractéristiques physiques et comportementales d'un individu). Contrairement à un phénotype, qui est souvent influencé par de nombreux facteurs environnementaux, un endophénotype est plus spécifique et lié à des processus biologiques sous-jacents. Les endophénotypes sont utilisés pour mieux comprendre les mécanismes biologiques des troubles psychiatriques ou des maladies, permettant de relier les variations génétiques à des manifestations cliniques. Ils aident également à identifier des biomarqueurs pour le diagnostic et le traitement de diverses conditions. Ainsi, ils contribuent à une meilleure compréhension des relations entre la génétique, la physiologie et les comportements observables.

<sup>4</sup> La « continuité évolutive » réfère aux similarités des mécanismes neurobiologiques et comportementaux entre les espèces, permettant d'utiliser des modèles animaux pour étudier les processus humains.

éclairer les processus complexes reliant le stress chronique et le développement des troubles neuropsychiatriques, ainsi que leurs différences d'expression en fonction du sexe.



# INTRODUCTION GENERALE

## I. STRESS ET REGULATION EMOTIONNELLE

Un des pionniers des études sur le stress est le médecin hongrois Hans Selye qui a observé que l'exposition à divers stimuli nocifs pouvait induire une série de changements physiologiques dans l'organisme, qu'il a nommée "syndrome général d'adaptation", et qu'il a par la suite désignée sous le terme générique de « stress » (du latin *stringere* qui signifie tensions) (Selye, 1936). Le stress constitue une partie intégrante et inévitable de la vie, affectant tous les organismes. Le stress est communément désigné comme un stimulus, ou facteur de stress, qui perturbe l'homéostasie physiologique d'un organisme (Tran and Gellner, 2023). Il désigne également un état de surcharge ou de demandes excessives qui est souvent associé à des émotions négatives telles que l'inquiétude, la peur ou l'anxiété (McEwen and Akil, 2020). Dans ce contexte, le stress est souvent perçu comme une expérience désagréable et perturbante. Le stress peut être défini comme une série d'événements ou de stimuli perçus comme une menace pour l'intégrité ou le bien-être d'un individu. Cette menace, qu'elle soit physique, ou psychologique, déclenche une cascade de réponses allostatiques (, physiologiques, émotionnelles cognitives et comportementales) visant à maintenir l'homéostasie biologique (équilibre physiologique) et à promouvoir la survie (McEwen, 2017). L'allostasie est un processus actif d'adaptation et de maintien de l'homéostasie (McEwen and Akil, 2020). Il est important de noter que tous les types de stress ne sont pas nécessairement néfastes. De bonnes capacités d'adaptation et de résilience, couplées à un bon contrôle des pulsions et à des capacités de prise de décisions préservées, peuvent mener à une expérience gratifiante bien qu'elle ait été perçue comme déstabilisante de prime abord (McEwen, 2017). Cependant, lorsque ce n'est pas le cas et que les ressources nécessaires à la gestion du stress ne sont pas disponibles, il peut en découler une surcharge allostatique préjudiciable pour la santé mentale et physique (McEwen, 2017; McEwen and Akil, 2020). En effet, au niveau du système nerveux central (SNC), une exposition chronique et/ou répétée au stress est un facteur de risque pour le développement de troubles neuropsychiatriques (e.g., le TDM, le trouble du stress post-traumatique (PTSD), anxiété) (Davis et al., 2017; Kessler, 1997; Kessler et al., 2005; Ménard et al., 2016) et de maladies neurodégénératives (Swaab et al., 2005).

Le concept de stress introduit et appliqué par Hans Selye dans le domaine médical à partir des années 1930-1940, a été associé à la réponse aigüe de « *fight-or-flight* » décrite par

le physiologiste américain Walter Bradford Cannon dès les années 1920. Cette réponse comprend des changements physiologiques rapides à visée homéostatique, et des réponses émotionnelles et comportementales qui préparent un organisme à faire face à un danger immédiat (en relation avec la douleur, la faim, la peur ou la rage), soit en l'affrontant (*fight*), soit en fuyant (*flight*) avant de permettre un retour à l'état basal. Les stratégies d'adaptation (*coping strategies*) comportent également des comportements de torpeur (*freeze*) et d'apaisement/soumission (*fawn*) qui ont été décrits par la suite. La notion d'apaisement/soumission a été popularisée dans le cadre des études sur le trauma et les comportements d'attachement, souvent associée aux travaux de psychologues contemporains et ceux qui explorent les effets du stress émotionnel et traumatique sur le comportement humain (e.g., **Porges, 2011**).

Ces concepts ont été largement repris et ont entre autres abouti à un modèle plus détaillé, multi-systémique, de la motivation et du comportement d'approche-évitement proposé par le psychologue britannique J.A. Gray (**Corr, 2013; Gray, 1984**). Il se compose de trois systèmes principaux qui interagissent de manière hiérarchique (**Figure 1**) :

- **Le Système d'Approche Comportementale (*Behavioral Approach System, BAS*)** : est activé par la présence de stimuli positifs ou appétitifs, perçus comme potentiellement gratifiants ou récompensants. Il motive le comportement d'approche, la recherche active de récompenses et l'engagement dans des comportements positifs. Son fonctionnement est lié à la recherche de nouveauté, à l'impulsivité et à l'optimisme. Le BAS ne se limite pas à une simple réponse réflexe, mais implique également des processus cognitifs de planification et d'anticipation de la récompense. Des variations individuelles dans l'activité du BAS sont liées à des traits de personnalité tels que l'extraversion.
- **Le Système de Lutte-Fuite-Torpeur (*Fight-Flight-Freeze System, FFFS*)** : est déclenché par des stimuli aversifs intenses et immédiats, perçus comme une menace directe. Il engendre des réactions réflexes de défense, tels que décrits plus haut (lutte, fuite, torpeur). Les réponses du FFFS sont rapides et automatiques, priorisant la survie à court terme. L'activation du FFFS est souvent liée à des émotions telles que la peur, l'anxiété et la colère. Contrairement au BAS, son fonctionnement est moins influencé

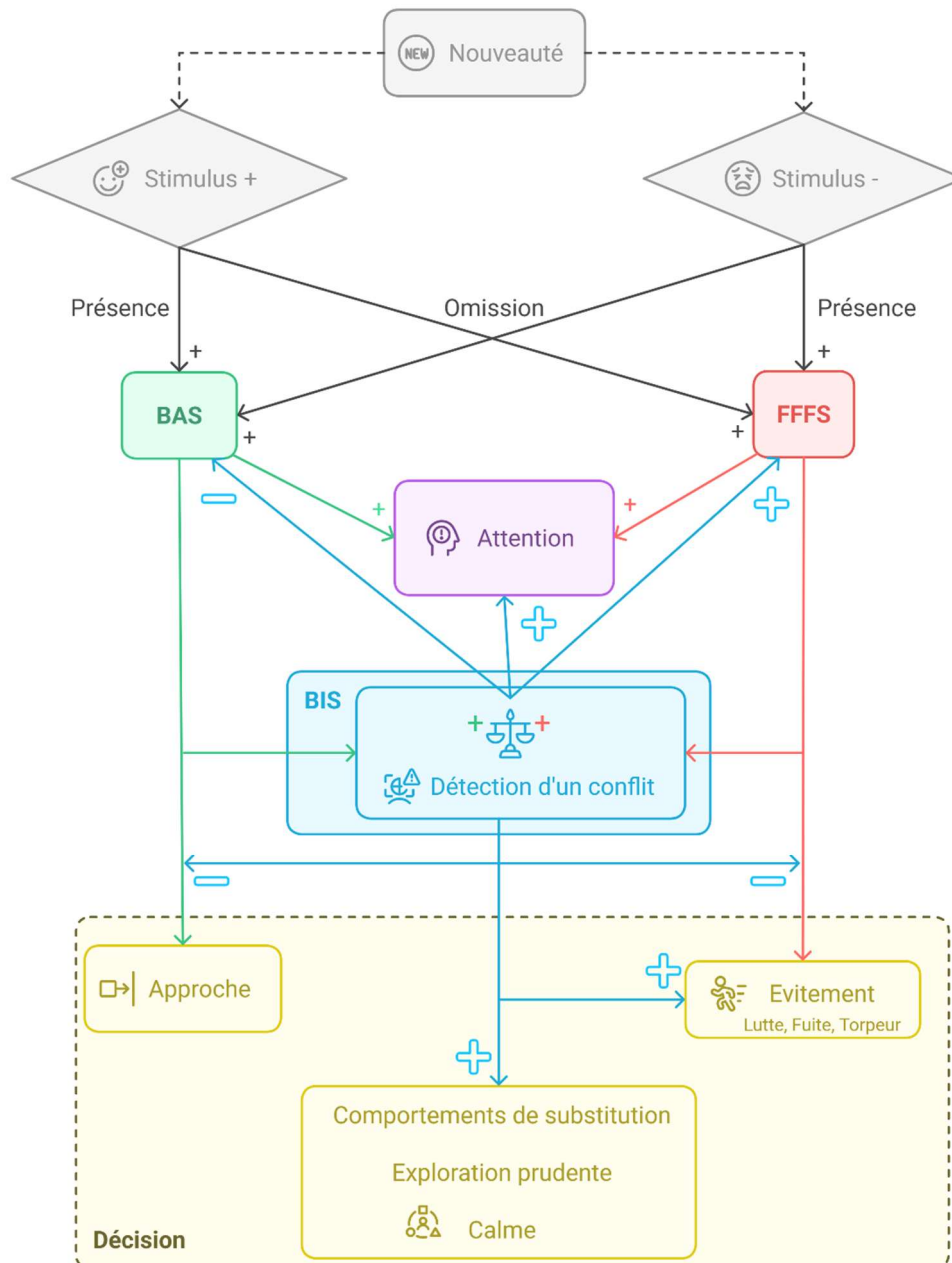
par les processus cognitifs conscients. Des dysfonctionnements du FFFS peuvent être associés à des troubles anxieux et à des troubles de la régulation émotionnelle.

- **Le Système d’Inhibition Comportementale (*Behavioral Inhibitory System, BIS*)** : est sensible aux signaux de conflit, d’incertitude ou de punition potentielle. Il ne déclenche pas directement un comportement spécifique, mais inhibe les réponses du BAS et du FFFS lorsqu’un risque est perçu. Son rôle principal est de modérer les comportements impulsifs et d’assurer une approche plus prudente et adaptative des situations ambiguës. Le BIS est associé à des processus cognitifs d’évaluation du risque (augmentation de l’attention), d’anticipation des conséquences et de contrôle des impulsions. L’activité du BIS est liée à des traits de personnalité tels que le neuroticisme<sup>5</sup> et la tendance à l’anxiété.

Ces trois systèmes interagissent de manière complexe et hiérarchique, le BIS modulant l’activité du BAS et du FFFS. Le modèle intègre également l’influence des processus cognitifs contrôlés, permettant une flexibilité et une adaptation comportementale plus fine face à la complexité des situations environnementales. Des dysfonctionnements dans l’équilibre et l’interaction de ces systèmes peuvent être à l’origine de différents problèmes psychologiques. Des données provenant de la neurophysiologie et de la neuroanatomie soutiennent l’existence de ces systèmes, mais les interactions complexes et les variations individuelles appellent des recherches supplémentaires pour mieux comprendre leurs bases biologiques.

---

<sup>5</sup> Le neuroticisme est un trait de personnalité qui se caractérise par une tendance à éprouver des émotions négatives. Les personnes présentant un haut niveau de neuroticisme sont souvent perçues comme plus sensibles aux impacts émotionnels et peuvent avoir des difficultés à gérer le stress ou à réguler leurs émotions. Il fait référence à un des cinq grands traits de personnalité dans le modèle du Big Five (ou modèle OCEAN), qui inclut également l’ouverture à l’expérience, la conscience, l’extraversion et l’agréabilité.

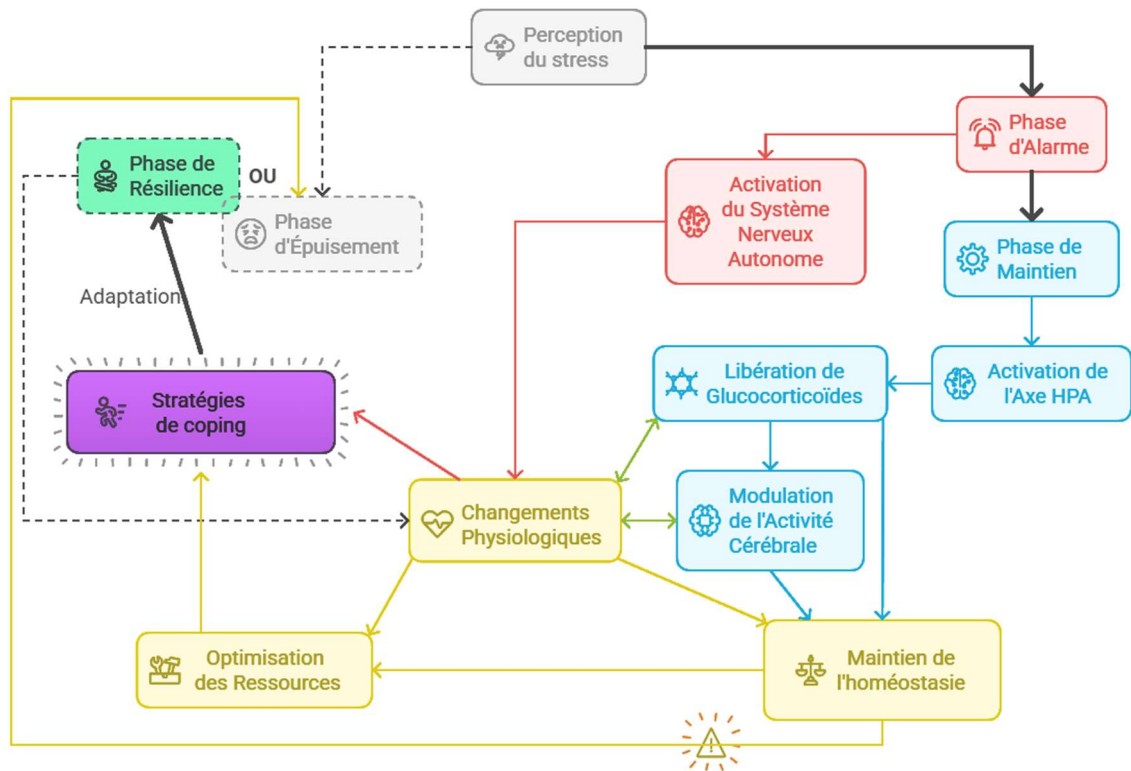


**Figure 1 – Schéma des interactions entre les systèmes d'approche (BAS), d'évitement (FFFS = Lutte-Fuite-Torpeur) et de conflit (BIS = inhibition comportementale).**

Les entrées du système sont classées en termes de présence ou d'absence de stimuli positifs ou négatifs. Le BIS est activé lorsqu'il détecte un conflit d'approche-évitement, en supprimant les réponses prépondérantes et en déclenchant une évaluation des risques (augmentation accrue de l'attention) ainsi que des comportements prudents. Les systèmes interagissent de diverses manières pour générer des comportements, comme expliqué dans le corps du texte. (Créé et modifié sur Napkin.ai à partir de **McNaughton and Corr, 2014**).

## 1. Réponses physiologiques et comportementales

Les réponses sous forme de stratégies d'adaptation sont déclenchées par l'activation du système nerveux autonome (SNA) et de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA), permettant à l'organisme de s'adapter rapidement à une menace perçue. Pendant la **phase d'alarme**, le SNA prépare l'organisme à réagir immédiatement à un événement stressant en ajustant rapidement sa physiologie. Pour ce faire, il permet une libération de catécholamines telles que l'adrénaline et la noradrénaline (**De Kloet et al., 2005**), et une augmentation du rythme cardiaque, de la pression artérielle et de la glycogénolyse hépatique (**Ulrich-Lai and Herman, 2009**). Pendant la **phase de maintien**, l'axe HPA est activé, ce qui entraîne la libération de GC afin de moduler directement ou indirectement l'activité de plusieurs régions cérébrales impliquées dans les réponses comportementales liées au stress, et de maintenir l'homéostasie en ajustant plusieurs processus physiologiques (**McEwen, 2017**). Ainsi, en découle une optimisation des ressources, tant externes, par des réponses comportementales permettant de se cacher et d'échapper à une menace, que physiologiques, en préparant l'organisme à réagir et en économisant de l'énergie. Ces changements sont souvent adaptatifs et temporaires, contribuant à améliorer les chances de survie de l'individu. Parmi les adaptations comportementales, on observe une hausse de l'éveil, de l'alerte et de la vigilance, une amélioration des fonctions cognitives, une attention accrue et de l'euphorie (**Charmandari et al., 2005**). De plus, de nombreuses adaptations physiologiques se mettent en place, principalement pour permettre une redirection efficace de l'énergie : l'augmentation du tonus cardiovasculaire, de la fréquence respiratoire et du métabolisme intermédiaire (gluconéogenèse, lipolyse), une réduction de la perception de la douleur, des élévations de la température corporelle, ainsi qu'une diminution des fonctions végétatives comme l'appétit, l'alimentation et la reproduction se combinent avec les modifications mentionnées ci-dessus pour favoriser la disponibilité des substrats vitaux (**Charmandari et al., 2005**). Ces deux phases permettent à l'organisme de résister un temps puis sont suivies d'une **phase de résilience** au cours de laquelle l'homéostasie est retrouvée, ou bien d'une **phase d'épuisement** si l'allostasie se poursuit jusqu'à se transformer en surcharge allostatique, coûteuse pour l'organisme (**McEwen, 2017**) (*Figure 2*).



**Figure 2 – Représentation schématique des réponses physiologiques et comportementales au stress.**

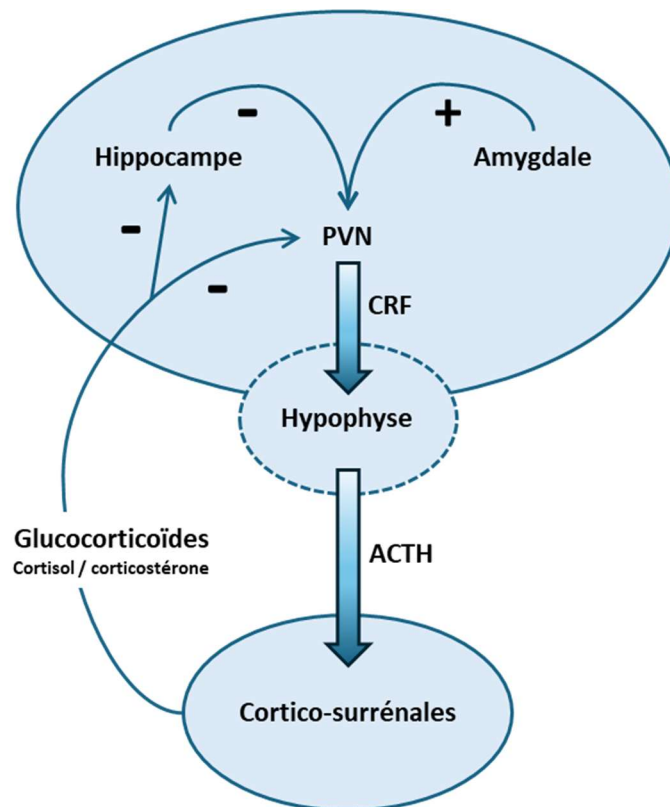
La perception du stress déclenche une réponse en plusieurs phases successives. Après la perception du stress, la phase d'alarme se déclenche et le système nerveux autonome (SNA) prépare l'organisme à réagir immédiatement l'événement stressant par de nombreux changements physiologique. Ensuite, lors de la phase de maintenance, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) est activé, libérant des glucocorticoïdes pour moduler l'activité cérébrale et maintenir l'homéostasie. Cela optimise les ressources, en favorisant des réponses comportementales pour fuir ou se cacher et en préparant l'organisme physiologiquement à réagir tout en économisant de l'énergie. Finalement, l'individu entre dans une phase de résilience, où l'homéostasie est restaurée, ou dans une phase d'épuisement si l'allostase se prolonge, menant à une surcharge allostatique, pouvant être coûteuse pour la santé. (Créé et modifié sur Napkin.ai).

## 2. Régulations par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

### 2.1 Axe HPA et glucocorticoïdes

L'axe HPA (**Figure 3**) est un système essentiel dans la régulation de la réponse au stress orchestrant une série de réactions hormonales (McEwen and Akil, 2020; Rivier and Vale, 1985; Vale et al., 1981). La réponse physiologique au stress est déclenchée après la perception et interprétation d'un stress ou d'une menace par l'amygdale, une structure cérébrale

impliquée dans le traitement des émotions. Elle stimule alors le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN). Cette stimulation entraîne la libération du *corticotropin-releasing factor* (CRF). Le CRF combiné à l'arginine vasopressine (AVP), est transporté, via le système capillaire porte hypophysaire jusqu'à l'hypophyse antérieure, où ce complexe stimule la sécrétion sanguine de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). L'ACTH, à son tour, stimule les glandes surrénales pour produire et libérer des GC.



**Figure 3 - Représentation simplifiée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA).**

Au niveau physiologique, la réponse au stress est contrôlée par l'axe HPA. Lors de la présentation d'un stimulus stressant, le noyau para-ventriculaire (PVN), reçoit des informations des noyaux amygdaliens, de l'hippocampe, du cortex préfrontal, ainsi que du locus coeruleus. Les neurones du PVN produisent, alors, la corticotropin releasing factor (CRF) et la vasopressine. La libération de la CRH dans la circulation porte hypophysaire, à partir de l'hypothalamus, stimule la sécrétion de l'ACTH. Celle-ci agit sur les cellules de la cortico-surrénale qui libèrent le cortisol (chez l'Homme) ou la corticostérone (chez le rongeur), dont l'élévation freine le système grâce à un rétrocontrôle négatif à plusieurs niveaux (hypophyse, hypothalamus et hippocampe). (Librement inspiré de **Nestler et al. (2002)**).

Les GC, tels que le cortisol chez les humains et la corticostérone (CORT) chez les rongeurs, sont des hormones essentielles pour la médiation de multiples fonctions physiologiques comme : le métabolisme énergétique (*e.g.*, glycogénogenèse, réduction de

l'absorption du glucose par les muscles squelettiques, diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas), les réponses immunitaires et inflammatoires, certaines fonctions cognitives (humeurs et mémoire), la reproduction et le développement (**Moisan, 2021; Whirledge and DeFranco, 2018**).

Dans le sang, la majorité des GC sont transportés en se liant fortement à la *corticosteroid binding globulin* (CBG) et faiblement à l'albumine. Ce complexe CBG-GC crée une réserve de GC inactive, et nécessite d'être clivé pour retrouver une forme active (**Moisan, 2013**). Or, seuls les GC libres peuvent se fixer à leurs récepteurs dans les cellules cibles.

Les GC exercent leurs effets via deux types principaux de récepteurs : les récepteurs aux GC (GR) et les récepteurs aux minéralocorticoïdes (MR). Les GC ont une affinité plus élevée pour les MR, tandis qu'ils ont une affinité 10 fois plus faible pour les GR qui ont une distribution tissulaire plus large (**Moisan, 2021; Reul and de Kloet, 1985**). En effet, la distribution des GR est ubiquitaire dans l'organisme (**Whirledge and DeFranco, 2018**). Les GR sont occupés par les GC au moment des pics circadiens et post-stress (**de Kloet and Joëls, 2024**). Les MR sont localisés dans les cellules non épithéliales du cœur, des vaisseaux sanguins, dans les neurones et les cellules gliales du SNC (en particulier dans le système limbique) (**de Kloet and Joëls, 2017; Viho et al., 2019**). Les MR sont principalement occupés par les GC au repos (**de Kloet and Joëls, 2024; Reul and de Kloet, 1985**). Plus particulièrement, les MR sont abondamment exprimés dans les couches pyramidales de l'hippocampe CA1 à 4, le gyrus denté, l'amygdale, et le septum latéral (**de Kloet and Joëls, 2017**).

Afin de maintenir l'homéostasie, les mécanismes de régulation des GC incluent des rétroactions négatives à plusieurs niveaux : hypothalamique et hypophysaire, mais aussi intra-surrénalien. De cette façon, les GC inhibent la production de CRF dans l'hypothalamus et d'ACTH dans l'hypophyse antérieure, et leur propre libération au niveau des surrénales (**Moisan, 2021**). De plus, certaines structures telles que l'hippocampe ou le PFC, exercent une inhibition tonique de l'axe HPA qui diminue pendant un stress (**Joëls and Baram, 2009**). Deux mécanismes médiés par la liaison des GC aux récepteurs GR et MR, sont employés pour réguler la réponse au stress (**Gjerstad et al., 2018; Jiang et al., 2014; Smith and Vale, 2006; Strehl and Buttgerit, 2014**): l'inhibition non génomique (rapide) et l'inhibition génomique (retardée). Dans la réponse rapide, le niveau de GC médie, grâce aux MR et GR membranaires, le

rétrocontrôle négatif pour mettre fin à la réponse au stress. La réponse retardée implique une cascade de signalisations initiée par la liaison des GC à leurs récepteurs dans le cytosol des cellules, et la translocation du complexe récepteur-hormone dans le noyau cellulaire, activant ainsi l'expression des gènes liés à l'axe HPA.

## **2.2 Dimorphismes sexuels : axe HPA et sensibilité au stress**

Le sexe d'un individu est un prédicteur puissant du risque de développer des troubles neuropsychiatriques comme la dépression ou de l'anxiété (**McCarthy et al., 2012**), avec une prévalence plus élevée chez les femmes que chez les hommes (**Riecher-Rössler, 2017**).

### **a. Exposition prénatale et précoce au stress**

Les expositions prénatales au stress peuvent entraîner des altérations durables dans la régulation de l'axe HPA, affectant la réponse au stress et la sensibilité aux GC de manière différenciée entre les sexes (**Brummelte et al., 2012**). Le stress prénatal affecte plus gravement les mâles que les femelles chez le rongeur, augmentant leur réponse ultérieure au stress (voir, **Moisan, 2021**). De même, le stress juvénile peut entraîner des conséquences à long terme, prédisposant au développement de comportements anxieux et dépressifs à l'âge adulte. Cependant, le stress précoce a un impact plus significatif sur les femmes (**Veijola et al., 1998**) et les animaux femelles (**Horovitz et al., 2014**), comparé aux membres du sexe opposé. De même, le stress chronique pendant l'adolescence affecte plus particulièrement les rates, avec des effets durables sur le comportement jusqu'à l'âge adulte et une réponse altérée à un stress aigu, tandis que les mâles montrent peu de changements significatifs (**Bourke and Neigh, 2011**).

### **b. Adaptations de l'axe HPA**

Il existe des différences notables et bien documentées dans les réponses au stress selon le sexe des individus (pour revue, voir **Alshammari, 2021; Moisan, 2021**), à tous les niveaux de l'axe HPA (**Handa et al., 1994**). Par exemple, au niveau comportemental, chez l'animal, les mâles et femelles adoptent des stratégies d'adaptation différentes face au stress (**Bale and Epperson, 2017; Bangasser and Valentino, 2014; Moisan, 2021**). Alors que la réponse initiale privilégiée chez les mâles est de lutter ou fuir (*fight or flight*), les femelles

semblent plutôt adopter une stratégie pro-sociale (prendre soin et se lier ; *tend-and-befriend*) (Taylor et al., 2000), qui met l'accent sur la recherche de soutien social. Les femmes investissent davantage dans leur descendance, ce qui les rend plus vulnérables aux menaces extérieures ; par conséquent, il peut être plus adaptatif pour elles d'inhiber des comportements risqués, comme fuir ou combattre un prédateur, afin de protéger leurs petits (Taylor et al., 2000). Une étude a mis en évidence que la réalisation d'une tâche stressante 15 minutes avant une tâche de prise de décision amplifie les différences de sexe en matière de prise de risque, les femmes montrant une tendance accrue à éviter le risque, tandis que les hommes s'avèrent plus enclins à prendre des risques (Lighthall et al., 2009). Au niveau physiologique/biologique, il est observé que la taille des glandes surrénales chez les rats femelles est plus importante que chez les mâles (Selye, 1937). Ces différences sont dues aux gènes situés sur les chromosomes sexuels et aux effets des changements hormonaux gonadiques qui surviennent au cours de périodes de développement et de maturation, contribuant ainsi à des réponses au stress spécifiques au sexe et à des vulnérabilités inégales tout au long de la vie (Bale and Epperson, 2015). Les récepteurs hormonaux gonadiques, incluant les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone, sont présents en densité élevée dans plusieurs régions cérébrales et sont associés aux troubles de l'humeur (Barth et al., 2015; Georgiou et al., 2019; Lorsch et al., 2018; Spiteri et al., 2012). Des études ont identifié les effets des hormones gonadiques sur les différences sexuelles dans la réactivité au stress *via* la régulation des systèmes de neurotransmetteurs (*e.g.*, 5-HT, noradrénaline, CRF) (Bale and Epperson, 2015). Ainsi, les hormones sexuelles comme les œstrogènes et la testostérone modulent la sensibilité et la réactivité de l'axe HPA.

### c. Rôle des hormones sexuelles

Les chromosomes sexuels ainsi que les hormones gonadiques affectent différemment les sexes en influant sur la maturation de régions cérébrales impliquées dans le stress et la régulation de l'axe HPA médiée par le CRF. Ceci impacte la sensibilité aux GC de façon divergente (Zuloaga et al., 2020). Chez les rongeurs femelles, des fluctuations diurnes de GC plasmatiques sont plus importantes que chez les mâles. Il a également été observé une réponse amplifiée des GC (libération) à un stress aigu (physique ou psychologique) chez les rongeurs femelles par rapport aux mâles (Aoki et al., 2010; Babb et al., 2013a, 2013b; Bielohuby et al., 2007; Goel et al., 2014; Kitay, 1961; Viau, 2002; Zuloaga et al., 2020). Ces

deux éléments pourraient mener à une sensibilité moindre des rongeurs femelles à une élévation des concentrations plasmatiques de CORT. Par exemple, une étude démontre que les concentrations de CORT, aussi bien au niveau basal qu'après un stress, sont plus élevées chez les rates que chez les rats (**Aloisi et al., 1998**). Cependant, les œstrogènes provoquent des concentrations plus élevées de CBG chez les rates, augmentant ainsi les concentrations plasmatiques de CORT inactive (**Gala and Westphal, 1965; Heck and Handa, 2019**). D'autres études montrent que les concentrations totales de CORT ne diffèrent pas entre les deux sexes (**Droste et al., 2009**).

Chez les rongeurs, les femelles démontrent une activation plus robuste de l'axe HPA que les mâles (**Oyola and Handa, 2017**), ceci se traduisant par une réponse physiologique au stress significativement plus longue (**Solomon et al., 2015**) et élevée, reflétée par les concentrations plus accrues d'ACTH et de CORT après exposition à un stress (**Kitay, 1961; McCormick et al., 2002**). Une augmentation des protéines co-chaperonnes inhibant la translocation des GR et affectant le rétrocontrôle négatif des GC, a été trouvé uniquement chez les rates (**Bourke et al., 2013**). Enfin, les neurones des rates semblent plus sensibles au CRF que ceux des mâles (**Valentino et al., 2013**).

Cette réactivité accrue de l'axe HPA chez les femelles est modulée par les concentrations circulantes d'œstradiol (**Oyola and Handa, 2017**). En effet, une gonadectomie réalisée chez les deux sexes minimise les différences de sécrétion de la CORT (**Heck and Handa, 2019**), indiquant le rôle crucial des hormones sexuelles. En effet, une autre étude a montré que les facteurs gonadiques influencent la régulation de l'activité de l'axe HPA, avec une augmentation notable de la libération de CORT chez les mâles castrés, tandis que l'ovariectomie chez les femelles entraîne une réduction significative de la fréquence de libération pulsatile de CORT (**Seale et al., 2004**). En outre, un traitement aux œstrogènes augmente les sécrétions basales et induites par le stress d'ACTH et de CORT (**Figueiredo et al., 2007; Seale et al., 2004; Weiser and Handa, 2009**). Les œstrogènes ont un effet stimulant sur l'axe HPA (**Viau and Meaney, 1996**) et peuvent diminuer l'efficacité de la rétroaction négative des GC (**Ruiz et al., 2020; Zuloaga et al., 2020**), en partie en altérant la disponibilité et la liaison des GR. Cela se traduit par une liaison des GR dans l'hypothalamus et l'hypophyse plus faible chez les rates par rapport aux mâles (**Turner, 1990**). Chez les souris femelles, la perte de GR dans le PVN est associée à des fluctuations circadiennes de la concentration de CORT accrues

et à une réduction des réponses de l'ACTH au stress aigu, suggérant que les GR dans le PVN affectent différemment les réponses au stress chez les souris mâles et femelles (**Solomon et al., 2015**). Ainsi, les rates montrent une rétroaction négative moins efficace de l'axe HPA que les mâles (**Babb et al., 2013a; Handa et al., 1994; Turner, 1990**), ce qui entraîne une moindre réduction de la production de CRF et d'ACTH après une élévation des GC, pouvant résulter en une réponse prolongée et/ou amplifiée au stress.

La progestérone, étant un ligand des MR, joue également un rôle important : elle agit comme un antagoniste de la CORT (**Carey et al., 1995**). De même, *via* son métabolite, l'allopregnanolone, la progestérone module l'axe HPA en diminuant la libération de GC et de CRF après un stress aigu en inhibant indirectement les neurones CRF du PVN (**Patchev et al., 1994**). Des études sur des modèles *knock-out* (KO) de GR dans l'hypothalamus, le PFC et la BLA (**Solomon et al., 2012**), mais aussi plus précisément dans le PVN (**Solomon et al., 2015**), montrent que les souris femelles, contrairement aux mâles, semblent maintenir la rétroaction même en absence des GR, suggérant que d'autres régions ou d'autres mécanismes prennent le relais pour réguler l'axe HPA.

Chez les mâles, la réponse au stress est en grande partie due à une suppression globale de l'axe HPA par l'action de la testostérone après la puberté (**Handa et al., 1994; Heck and Handa, 2019; Kroon et al., 2020**).

Ces différences dans la réactivité de l'axe HPA et la modulation hormonale peuvent expliquer en partie la sensibilité accrue des femmes (et des femelles) au stress, contribuant ainsi à une incidence plus élevée de troubles neuropsychiatriques chez les femmes. Les différences liées au sexe dans ces pathologies en lien avec une dérégulation de l'axe HPA, telles que la dépression, vont au-delà de la prévalence incluant : les effets des traitements, les symptômes atypiques, et la comorbidité avec d'autres conditions cliniques (**Alshammari, 2021**).

### ***2.3 Impact du stress chronique sur la régulation de l'axe HPA et les pathologies associées***

Dans la réponse au stress, la régulation coordonnée de l'axe HPA est essentielle pour maintenir l'homéostasie. Pour rappel, l'allostasie est un processus actif d'adaptation et de

maintien de l'homéostasie (**McEwen and Akil, 2020**). Si l'allostasie se poursuit, elle peut se transformer en surcharge allostatique, coûteuse pour l'organisme (**Charmandari et al., 2005; McEwen, 2017**). Par exemple, régulée par le cortisol, l'inflammation systémique représente une composante de la réponse adaptative au stress. Pour autant, si cette réponse devient excessive ou prolongée, elle peut contribuer à l'émergence de pathologies neuropsychiatriques (**Pfaff et al., 2022**). Plusieurs facteurs influencent la vulnérabilité au stress et donc l'apparition d'une surcharge allostatique. D'abord, les facteurs environnementaux, notamment les événements stressants survenant durant des périodes critiques (prénatale, néonatale, infantile et adolescente) du développement peuvent influencer significativement la réponse au stress et accroître la vulnérabilité aux troubles liés au stress (**Charmandari et al., 2005**). Une exposition accrue aux GC dans les premières étapes de vie peut avoir des effets durables sur la régulation de l'axe HPA, augmentant la susceptibilité aux maladies liées au stress à l'âge adulte (**Brummelte et al., 2012; Juster et al., 2011**). Les adaptations neurales aux expériences stressantes sont cumulatives (avant même la conception), influençant le fonctionnement cérébral tout au long de la vie (**McEwen and Akil, 2020**). Par ailleurs, la réponse au stress est modulée par des facteurs génétiques interagissant avec l'environnement. Un continuum de vulnérabilité génétique est observé dans la population, allant de la résilience à une sensibilité accrue aux troubles comorbides liés au stress (**Charmandari et al., 2005**). Également, les variations hormonales gonadiques jouent un rôle dans les vulnérabilités sexospécifiques tout au long de la vie, affectant à la fois la régulation de l'axe HPA et les stratégies de gestion du stress (**Bale and Epperson, 2015**) comme vu précédemment.

Une activation accrue et prolongée de l'axe HPA peut être retrouvée dans certaines conditions (**Charmandari et al., 2005**) perçues comme un stress pour l'organisme, incluant de façon non exhaustive l'anorexie mentale, la malnutrition, les troubles obsessionnels compulsifs, l'exercice physique excessif, l'alcoolisme chronique actif, le sevrage de l'alcool et des narcotiques, le diabète sucré de types I et II et l'obésité viscérale.

Tout dysfonctionnement de l'axe HPA peut être la conséquence de son activation prolongée par une exposition chronique au stress et alors engendrer des conséquences néfastes pour la santé. Des déséquilibres dans l'expression des récepteurs aux GC (MR, GR) sont considérés comme des biomarqueurs des états dépressifs (**de Kloet et al., 2018; Zhe et al., 2008**). Cela peut compromettre la croissance et le développement et entraîner une variété

de troubles endocriniens, métaboliques, auto-immuns et psychiatriques dont le développement et la gravité dépendent principalement de facteurs génétiques, développementaux et environnementaux (**Charmandari et al., 2005**). Par exemple, une hypo-activation peut mener à des troubles comme le syndrome de fatigue chronique, caractérisé par une réponse inadéquate au stress et une production insuffisante de GC (**Alshammari, 2021**). Aussi, des niveaux chroniquement élevés de GC ont des effets délétères tant au niveau physiologique que cognitif (**Wolkowitz et al., 2009**).

Ce type de dysrégulation de l'axe HPA est courante dans de nombreuses maladies neuropsychiatriques comme l'anxiété et la dépression (**Arborelius et al., 1999; De Kloet et al., 2005; Lucassen et al., 2014; Martin et al., 2009; McEwen, 2004; Rodgers and Bale, 2015; Smith and Vale, 2006**). Outre les dérégulations des neurotransmetteurs, des recherches ont mis en évidence des perturbations dans le fonctionnement de cet axe chez les patients présentant un diagnostic de TDM, et de hauts niveaux d'ACTH et de GC sont trouvés chez les sujets dépressifs (**Gillespie and Nemeroff, 2005**). Notamment, ces niveaux élevés de GC sont reliés à la sévérité des formes de dépression (**Dudek et al., 2021; Hinkelmann et al., 2009**). Dans des études cliniques comme précliniques, de dépression, il a été observé qu'une perturbation de la translocation nucléaire des GR peut conduire à une sensibilité aux GC, ayant pour conséquence le déclenchement en cascade de l'axe HPA par de petites traces de GC (**Denny et al., 2000; Holownia et al., 2009; Westberry et al., 2006; Woodruff et al., 2007**). Dans le modèle stress-diathèse<sup>6</sup>, la prédisposition individuelle à une réactivité accrue du système de stress neural et endocrinien (*e.g.*, maladie de Cushing) constitue une vulnérabilité psychobiologique centrale aux troubles dépressifs et troubles connexes (**Pfaff et al., 2022**). En cas de stress aigu ou prolongé, ces individus peuvent avoir un risque accru de développement ou de rechute de la dépression. Le TDM est défini par la présence d'une humeur dépressive et/ou d'anhédonie, accompagnée de symptômes tels que sentiments de culpabilité, difficultés de concentration, pensées suicidaires, fatigue, et modifications de l'appétit et du sommeil,

---

<sup>6</sup> Le modèle stress-diathèse est un cadre théorique qui explique l'émergence de troubles psychopathologiques en intégrant à la fois des prédispositions biologiques/génétiques (diathèse) et des facteurs environnementaux (stress). Selon ce modèle, la manifestation d'un trouble psychiatrique dépend de l'interaction entre la vulnérabilité d'un individu et l'exposition à des facteurs de stress.

durant au moins deux semaines sans cause identifiable comme une maladie, une prise de médicament ou de drogue, ou un deuil. La conception fondamentale de la dépression, en tant que trouble psychologique caractérisé par un état de désespoir et une perte de volonté, est restée constante au cours des 2 000 dernières années (**Pfaff et al., 2022**). D'autres troubles psychiatriques, comme la dysthymie, le PTSD et les troubles bipolaires, peuvent également présenter des symptômes dépressifs. Aussi, anxiété et dépression présentent une comorbidité importante (**Kessler et al., 2015; Melton et al., 2016; Mineka and Vrshek-Schallhorn, 2014**) : 46 % des personnes ayant une TDM au cours de leur vie ont également des troubles anxieux au cours de leur vie (**Kessler et al., 2015**).

Sur le plan cognitif, bien que le CRF soit considéré comme un acteur clé dans la dysfonction exécutive induite par le stress (**Uribe-Mariño et al., 2016**) dans les troubles de l'humeur et de l'anxiété (**Arborelius et al., 1999; Binder and Nemeroff, 2010; De Kloet et al., 2005; Gillespie and Nemeroff, 2005; Zobel et al., 2000**), les GC ont également un impact non négligeable. Par exemple, ils peuvent avoir des effets bénéfiques sur les fonctions mnésiques chez les jeunes humains (**Lupien et al., 2002a**). Chez le sujet âgé, l'inhibition de la synthèse de cortisol altère certaines formes de mémoire (déclarative et différée), ce qui peut être inversé par le rétablissement de niveaux normaux de cortisol (**Lupien et al., 2002b**). Lorsqu'une situation d'apprentissage est accompagnée de stress, cela peut entraîner la sécrétion de GC, favorisant ainsi une attention accrue et des progrès de la mémoire (**Joëls et al., 2006**). De plus, des recherches suggèrent l'existence d'une relation en "U inversé" vis-à-vis du stress et de la performance cognitive (**Diamond et al., 1992; Okuda et al., 2004; Pugh et al., 1997**). Selon cette idée, des niveaux modérés de GC peuvent stimuler la cognition, tandis que des niveaux trop bas ou excessivement élevés pourraient nuire aux capacités de traitement cognitif (**Joëls, 2006**). En revanche, d'autres études rapportent des effets négatifs des GC sur la fonction cognitive après une exposition aiguë (**Beckwith et al., 1986; Kirschbaum et al., 1996; Lupien et al., 1999**) ou après une administration prolongée de GC synthétiques, allant de quatre (**Newcomer et al., 1999, 1994; Schmidt et al., 1999; Wolkowitz et al., 1990**) à dix jours (**Young et al., 1999**). De plus, une exposition cumulative à des niveaux élevés de GC a un impact néfaste sur la fonction hippocampique, entraînant des déficits de mémoire et une atrophie de l'hippocampe (**Lupien et al., 1996, 1994**). Une méta-analyse a souligné que la majorité des études indiquent une corrélation négative entre le niveau de cortisol et la prise de risque, alors

que certaines recherches font état d'une corrélation positive entre ces deux éléments (**Kurath and Mata, 2018**). Ses résultats étaient mitigés quant au lien entre cortisol endogène naturel (cette étude a exclu les études incluant une manipulation du stress ou du cortisol) et prise de risque, avec une absence de corrélation significative, et aucun impact du sexe (**Starcke and Brand, 2016**). Par ailleurs, une étude qui avait pour objectif d'explorer la relation entre l'impulsivité, le cortisol et la testostérone chez les hommes et les femmes, tant dans des conditions de base qu'en réponse au stress psychosocial, a mis en évidence une corrélation négative entre l'«audace» et les niveaux de cortisol, et des différences de sexe dans l'association entre les hormones stéroïdiennes et divers aspects de l'impulsivité (**Borráz-León et al., 2023**). Dépression et anxiété se sont révélées être de puissants prédicteurs de l'impulsivité (**Moustafa et al., 2017**).

Plusieurs études ont souligné que la dépression et l'anxiété sont liées à différents aspects de l'impulsivité (**Boschloo et al., 2013; Yu et al., 2020**) et qu'ils sont des facteurs de risque important pour le développement de trois composantes de l'impulsivité. En effet, l'anxiété prédit l'impulsivité motrice, alors que la dépression est une prédiction de l'impulsivité d'attention et celle non-planifiante (**Yu et al., 2020**) selon la *Barratt Impulsiveness Scale* (BIS-11) (**Patton et al., 1995**) (Pour plus de détails sur les différents aspects de l'impulsivité, voir la partie d'introduction II 5.2 g).

## II. MODELISATION DU STRESS CHRONIQUE CHEZ LE RONGEUR

### 1. Validité d'un modèle animal

La validation des modèles animaux est indispensable pour l'interprétation des résultats des études pré-cliniques. Il est essentiel de reconnaître leurs limites quant à la généralisation de leurs résultats à l'humain étant donné leur mise en œuvre obligatoirement réductionniste de phénomènes humains complexes (**Anderzhanova et al., 2017**) et des manifestations différentielles de certains processus physiologiques, biochimiques et anatomiques selon les espèces (**Silveira and Joca, 2023**). De plus, certains facteurs de stress psychologiques importants chez les humains (*e.g.*, la honte, la culpabilité, le chagrin, les pensées suicidaires), qui sont des symptômes centraux de certains troubles psychiatriques, ne peuvent pas être évalués directement chez les animaux (**Silveira and Joca, 2023**). Plusieurs types de validités

sont couramment évalués (**McArthur and Borsini, 2006; Willner, 1986**), même si les modèles animaux ne répondent généralement pas à l'ensemble de ces critères :

- La **validité d'apparence** se réfère à la similarité apparente entre le comportement observé dans le modèle animal et les symptômes de la maladie humaine que le modèle cherche à imiter.
- La **validité théorique/conceptuelle** se concentre sur la correspondance des mécanismes biologiques et neurochimiques à travers les espèces. Ainsi, un modèle animal devrait refléter les processus pathophysiologiques observés chez l'humain.
- La **validité prédictive** se réfère à la capacité du modèle à prédire des réponses thérapeutiques observées chez les humains, en testant des traitements qui devraient être efficaces en fonction des résultats observés chez les animaux.

Avec l'évolution de ces concepts, un modèle animal est désormais envisagé comme un système biologique reflétant un endophénotype ou récapitulant un ou plusieurs symptômes ou dimensions, plutôt que comme une entité nosologique<sup>7</sup> (**Silveira and Joca, 2023**). Chez l'animal, il est possible d'identifier des manifestations comparables aux endophénotypes décrits pour l'Homme par les RDoC, en raison de la « continuité évolutive » (**Panksepp, 1982**). Une stratégie pertinente de recherche translationnelle consiste à corrélérer explicitement les découvertes chez les animaux et chez les humains (**Anderzhanova et al., 2017**). Bien qu'il soit peu probable qu'un modèle animal reproduise l'ensemble de la psychopathologie, il peut représenter un ou plusieurs endophénotypes associés aux troubles psychiatriques ou à la vulnérabilité à les développer (**Italia et al., 2020**). Ainsi, la recherche d'endophénotypes informatifs dans les modèles animaux peut tirer parti des approches transdiagnostiques et multidimensionnelles, reposant sur le concept de continuum dans les troubles psychiatriques (**Harro, 2023**). Ainsi, pour comprendre les maladies mentales, il est utile de se concentrer sur

---

<sup>7</sup> Une entité nosologique fait référence à une maladie ou un trouble qui est clairement défini et classifié dans la médecine. Elle peut être identifiée à travers des critères diagnostiques précis et elle répond à des normes de classification dans les systèmes de santé, comme le DSM (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) pour les troubles psychiatriques ou la CIM (Classification internationale des maladies) pour les maladies en général.

l'étude du comportement et des fonctions cognitives pertinents et de leurs mécanismes sous-jacents dans des modèles animaux (**Dexter et al., 2024**).

## 2. Modèles animaux de stress chronique

En raison des difficultés à évaluer objectivement l'état émotionnel primaire chez les animaux, McKinney & Bunney, (1969) ont proposé une définition opérationnelle de la dépression, fondée sur des changements comportementaux observables, tels que des modifications de la réactivité à l'environnement, la diminution de l'appétit et du poids, les troubles du sommeil ou la réduction de l'activité motrice. Ainsi, tentant d'identifier chez l'animal ces indices comportementaux, ils ont ouvert la voie à une recherche translationnelle plus rigoureuse, même si elle ne prend pas en compte la totalité de la complexité de l'expérience humaine de la dépression.

Divers modèles et protocoles expérimentaux ont été développés pour simuler des conditions de stress chez les animaux à différentes périodes de la vie, permettant ainsi d'observer les effets physiologiques, émotionnels et comportementaux qui en résultent et d'en comprendre les mécanismes sous-jacents (**Söderlund and Lindskog, 2018**). Bien qu'il existe des modèles de stress aigu, tel que l'immobilisation ou l'exposition ponctuelle à des facteurs de stress, les sections suivantes se concentreront sur les modèles de stress chronique et leurs implications.

Pour être considéré comme chronique, le facteur de stress est appliqué sur une période d'au moins 10 jours, et peut durer plusieurs semaines (**Tran and Gellner, 2023**). Plusieurs modèles ont été conçus pour explorer différents aspects du stress chronique et ses effets. Parmi ces modèles, on retrouve des modèles développementaux, de stress social, d'exposition chronique à des stress imprévisibles, chirurgicaux, pharmacologiques ou encore génétiques. (**Nestler and Hyman, 2010**). Afin de rester dans une cohérence thématique (facteurs environnementaux ou induits), les modèles génétiques ne seront pas développés ici.

## 2.1 Modèles développementaux

Les modèles développementaux examinent les effets du stress précoce ou des géniteurs (*e.g.*, stress maternel, séparation maternelle, ressources limitées) sur les endophénotypes des troubles neurodéveloppementaux à l'âge adulte (**Bale and Epperson, 2015; Lapp and Champagne, 2023; Stupart et al., 2023**). Le stress maternel, la limitation des ressources pour la nidification et le stress précoce altèrent de façon sexe-dépendante le développement et la sensibilité de l'axe HPA des descendants et entraînent ultérieurement une réactivité accrue au stress, ainsi que des déficits cognitifs spécifiques du moment du développement auquel le stress a été appliqué (**Bale and Epperson, 2015; Birnie et al., 2023; Lapp and Champagne, 2023**).

## 2.2 Les modèles de stress social

Les modèles de stress social impliquent des situations d'isolement ou de modification des hiérarchies sociales (*e.g.*, défaite sociale chronique) parmi les animaux, permettant d'explorer comment les interactions sociales influencent la réactivité au stress et contribuent potentiellement au développement de comportements dépressifs et anxieux (**Berton et al., 2006**). On peut notamment citer le modèle de défaite sociale chronique dans lesquelles des interactions agressives répétées induisent une aversion sociale durable (**Berton et al., 2006**).

## 2.3 Modèles de stress imprévisibles

Le modèle de stress chronique modéré imprévisible (*Unpredictable Chronic Mild Stress*; UCMS) et l'impuissance acquise (*Learned helplessness*), simulent la variabilité et/ou l'imprévisibilité du stress dans la vie réelle. En effet, l'exposition répétée à un stress incontrôlable représente un facteur de risque pour le développement de troubles psychiatriques et le sentiment d'impuissance figure parmi les symptômes des patients souffrant de dépression et de PTSD (**Silveira and Joca, 2023**). Ainsi, le modèle d'impuissance acquise a rapidement été associé au sentiment d'impuissance observé chez les humains présentant des symptômes dépressifs et qui conduit aux déficits motivationnels et comportementaux caractérisant les TDM (**Silveira and Joca, 2023**). Dans ce modèle, les stimuli aversifs incontrôlables et imprévisibles sont généralement des chocs électriques (**Silveira and**

**Joca, 2023**). Ce modèle se caractérise souvent par une incapacité à apprendre à échapper ou à éviter des stimuli aversifs contrôlables lors d'un test comportemental ultérieur et s'accompagne de changements physiologiques, comportementaux et cognitifs (**Silveira and Joca, 2023**). Cependant, ce modèle présente des défauts de reproductibilité, notamment intra-individuelle en raison de la variabilité des réponses comportementales observées au cours du temps et entre les séances de test chez un même individu (**Silveira and Joca, 2023**). Le modèle UCMS est couramment utilisé pour explorer les mécanismes neurobiologiques de la dépression et évaluer l'efficacité des traitements antidépresseurs dans les études pré-cliniques. Les protocoles consistent à exposer les rongeurs à une série de stress imprévisibles d'intensité faible à modérée, tels que des changements dans le cycle lumière/obscurité, des restrictions alimentaires, hydriques ou de sommeil, une cage inclinée et des décharges électriques (**Monteiro et al., 2015; Sequeira-Cordero et al., 2019**). Ce modèle recrée un environnement de stress chronique et imprévisible qui conduit les rongeurs à développer un phénotype de TDM (**Farhan et al., 2014**) mesurable par les changements comportementaux, ainsi que les altérations neurobiologiques (**Chen et al., 2019; Hill et al., 2012; Wu et al., 2017**). Une dérégulation de l'axe HPA se retrouve dans ce modèle (**Dalla et al., 2010**). Les résultats des études sur le modèle UCMS révèlent également des différences liées au sexe, variant suivant les protocoles utilisés et le moment de collecte des données. Les femelles sont plus vulnérables au stress imprévisible que les mâles, mais réagissent mieux ensuite lorsqu'elles subissent un nouveau stress (**Dalla et al., 2005**).

## **2.4 Modèles chirurgicaux**

Les modèles de perturbation des circuits neuronaux, comme la bulbectomie, sont utilisés principalement pour les tests pharmacologiques. La bulbectomie présente une forte validité prédictive en ayant une faible sensibilité aux effets aigus des médicaments (**Roche and Kelly, 2023**). Ce modèle est en lien avec une déprivation sensorielle (**Brand and Schaal, 2017; Lombion-Pouthier et al., 2006**), et des interactions entre le système olfactif et l'amygdale sont connues (**Võikar and Stanford, 2023**).

## 2.5 Modèles pharmacologiques

Les modèles pharmacologiques, comme le modèle CORT, aident à comprendre les impacts d'une élévation chronique des niveaux circulants de GC sur l'organisme et le comportement. En effet, l'administration chronique de CORT permet de simuler pharmacologiquement les effets d'un stress chronique et de la dérégulation de l'axe HPA, en mimant l'hypercortisolémie observée dans les TDM et les troubles liés à une dérégulation chronique de l'axe HPA chez l'humain (**David et al., 2009; Gomez et al., 2009; Gourley and Taylor, 2009a; Hinkelmann et al., 2009; Karatsoreos et al., 2010; Marin et al., 2011; McEwen, 2017**). A l'origine, ce modèle a été développé chez des souris femelles Swiss Webster (**Ardayfio and Kim, 2006**).

Comme vu précédemment, le stress chronique entraîne des effets physiologiques, émotionnels, cognitifs et comportementaux, que l'on observe en partie dans ces modèles animaux. Ces effets seront explorés dans les sections suivantes, avec un accent particulier sur les impacts cognitifs dans les processus de prise de décision.

### 3. Réponses de l'axe HPA et des glucocorticoïdes dans les modèles de stress chronique

Un impact physiologique du stress chronique a été mis en évidence dans certains modèles de stress chronique. Des niveaux altérés de CRF dans le PVN et l'hippocampe, une hypertrophie surrénalienne ainsi que des changements dans les niveaux plasmatiques de CORT basale, ont été rapportés chez les rats et souris soumis à la limitation des ressources pour la nidification (**Lapp and Champagne, 2023**). Des concentrations plasmatiques accrues de GC ont aussi été retrouvées dans les modèles d'impuissance acquise (**Silveira and Joca, 2023**), d'UCMS et d'administration chronique de CORT (**de Kloet and Joëls, 2024**). Cependant, pour le modèle de l'UCMS, les études sont hétérogènes quant à l'effet du sexe. Une étude montre que les concentrations plasmatiques de CORT étaient augmentées uniquement chez les femelles (**Dalla et al., 2005**). A l'inverse, une autre étude ne montre aucune différence entre les sexes concernant les concentrations plasmatiques de CORT (**Palumbo et al., 2020**), ou même aucune élévation de CORT chez les deux sexes (**Dunčko et al., 2001; Grippo et al., 2005**). Dans un modèle CORT, après 4 semaines d'implant de CORT à

libération lente, les concentrations totales de CORT plasmatiques étaient augmentées seulement chez les mâles (**Holloway et al., 2023**). Ainsi, les concentrations de CORT circulantes étaient plus élevées chez les mâles que chez les femelles bien qu'elles étaient élevées pour les deux sexes. De plus, une exposition chronique à la CORT chez les rates entraîne de moindres perturbations du rythme circadien de la sécrétion de CORT et de moindres modifications du poids de la glande surrénale, comparées à celles observées chez les mâles (**Young, 1998**).

#### 4. Conséquences émotionnelles et comportementales d'un stress chronique : phénotypes d'anxiété-dépression

Les modèles animaux de stress chronique présentent des altérations émotionnelles et comportementales, résultant d'une physiologie altérée, réminiscence d'un phénotype d'anxiété-dépression chez l'humain.

Chez les rongeurs adultes exposés à un stress durant leur développement (ressources limitées) sont observés une augmentation du comportement anxieux avec le test de champ ouvert, un début plus précoce du conditionnement de la peur contextuelle, et une augmentation de la durée d'immobilité dans le test de la nage forcée (*Forced swim test* ; FST) (**Lapp and Champagne, 2023**). Le modèle d'impuissance acquise présente également des comportements assimilables à l'anxiété accrue avec une interaction sociale diminuée et de l'agressivité, comme un conditionnement renforcé de la peur et une extinction altérée de la peur (**Silveira and Joca, 2023**). De la même façon, les animaux ayant subi une bulbectomie présentent une diminution du comportement social et sexuel et une réactivité altérée aux environnements stressants (**Roche and Kelly, 2023**). Les animaux traités à la CORT montrent aussi de nombreux comportements similaires à ceux observés chez les patients souffrant de stress chronique, d'anxiété ou de dépression (**Darcet et al., 2014; David et al., 2009; Gourley and Taylor, 2009a**). Les souris CORT montrent une augmentation de l'évitement du centre dans le test de l'*openfield* et des bras ouverts dans le test du labyrinthe en croix élevé, comme une augmentation de la latence à manger dans le test de l'alimentation inhibée par la nouveauté (*Novelty suppressed feeding* ; NSF) (**David et al., 2009; Dieterich et al., 2019**). Certaines études ne trouvent pas d'effet du traitement chronique CORT dans le FST (**Dieterich et al., 2019**). Cependant, les effets de l'administration chronique de CORT diffèrent entre les

sexes : les rates semblent moins sensibles que les rats aux effets de la CORT chronique sur le développement de comportements de type dépressif (**Bertholomey et al., 2022; Kalynchuk et al., 2004**). De même chez la souris, les mâles présentent plus d'immobilité que les femelles dans le FST (**Berger et al., 2019**) et plus de comportements de type anxieux et dépressifs dans les tests du *light-dark* (latence prolongée à sortir d'un espace protégé) et du *splash* (diminution du toilettage) (**Caradonna et al., 2022**). Un effet sexe sur l'apparition de comportements de type anxiété-dépression a également été mis en évidence chez des souris C57BL6/NTac chez lesquelles un phénotype « pathologique » a été mis en évidence chez les mâles mais pas chez les femelles (**Mekiri et al., 2017**).

Des effets différentiels selon le sexe se retrouvent également dans d'autres modèles animaux de stress chronique. Par exemple, l'exposition chronique à l'adolescence à des facteurs de stress à modalité mixte (isolement social, défaite sociale et contrainte) a entraîné des réponses de type anxiété-dépression chez les rates, à la fois de manière immédiate et retardée (à l'âge adulte), sans effet chez les mâles (**Bourke and Neigh, 2011**). Une autre étude a montré que le stress induit par un isolement social à l'adolescence provoquait une augmentation immédiate du comportement de type dépressif chez les rates, sans effet évident à l'âge adulte (**Mathews et al., 2008**).

## 5. Effets du stress chronique sur la cognition : focus sur le processus de la prise de décision

La cognition désigne l'ensemble des processus mentaux permettant d'acquérir, de traiter, de mémoriser et d'utiliser des informations afin de naviguer et vivre dans le monde, le comprendre et d'interagir socialement. Elle englobe une variété de fonctions cognitives, comme la perception, l'attention, l'apprentissage et la mémoire, la prise de décision. Le stress a des conséquences défavorables sur de nombreuses fonctions cognitives chez l'humain, et ces altérations peuvent, comme pour les dimensions physiologiques, émotionnelles et comportementales, aussi être étudiés à l'aide de modèles animaux (voir pour revue **Darcet et al., 2016**).

### 5.1 Prise de décision : les étapes séquentielles

Qu'il s'agisse de choix insignifiants ou majeurs, les animaux, dont les humains font partie intégrante, doivent perpétuellement prendre des décisions basées sur la valeur subjective et relative de leurs conséquences pour naviguer efficacement dans le monde. Ainsi, bénéfices et coûts de chaque option sont soupesés afin de formuler un choix le plus adapté possible selon les conditions effectives et la sensibilité de l'individu au contexte. Aussi, en tant que comportement motivé, des objectifs spécifiques guident les individus dans la prise de décision vers l'atteinte des résultats escomptés. De cette façon, la prise de décision est un processus particulièrement complexe, dynamique et multifactoriel, intégrant cinq étapes séquentielles principales (Doya, 2008; Husain and Roiser, 2018; Rangel et al., 2008): (1) la représentation du problème ou de la situation et la génération des options disponibles, (2) l'évaluation des choix de réponses, solutions ou d'actions disponibles, (3) la sélection et l'exécution de l'option, (4) l'évaluation des résultats et (5) l'apprentissage associatif entre les stimuli, solutions/réponses/actions mises en œuvre et leurs résultats/conséquences. Afin de permettre une prise de décision efficace et adaptative, l'ensemble de ces étapes est crucial (*Figure 4*).

#### **(1) La représentation du problème ou de la situation et la génération des options disponibles**

Cette étape permet une contextualisation des choix possibles motivés par un but. La représentation du problème à la base de la décision implique l'intégration complexe d'informations sensorielles, à la fois externes et internes. Les facteurs environnementaux qu'ils soient internes (tels que les états physiologiques et émotionnels) ou externes (stimuli sensoriels, contexte social) sont des indices de prédictions car ils fournissent des informations pertinentes quant à la décision à prendre. Ces indices informent l'individu sur les conséquences probables de ses actions, guidant ainsi sa prise de décision (Bechara and Damasio, 2005; Dunn et al., 2006; Guillaume et al., 2009; Maia and McClelland, 2004). Par exemple, les sensations corporelles, et notamment l'intéroception (perception des états

internes<sup>8</sup> par le cerveau), renseignent sur les conséquences potentielles d'une action risquée, contribuant à la prise de décision à partir entre autres de modèles de prédictions et d'inférences (Craig, 2009; Damasio et al., 1994; Flavell et al., 2022; Friston, 2023). Cependant, il est nécessaire de prendre aussi en compte la stochasticité<sup>9</sup> inhérente aux dynamiques environnementales (qui réduit la prédictibilité de l'environnement dans le futur), le décours du temps et les connaissances limitées de l'individu (Doya, 2008; Husain and Roiser, 2018; Rangel et al., 2008).

## (2) L'évaluation des choix de réponses, des solutions ou des actions disponibles

Cette étape d'évaluation contribue à la motivation et à l'incitation à entreprendre une action spécifique. L'évaluation des choix permet d'attribuer une valeur aux différentes options d'action disponibles. Deux mécanismes l'influencent : le *wanting* se réfère à la motivation du choix et à la saillance incitative des stimuli (Berridge and Robinson, 1998); le *liking* fait référence à la satisfaction et au plaisir qui dérivent des récompenses. La valeur est également le reflet de facteurs implicites tels que le temps, l'effort et les ressources accordés à l'exécution du choix (review Khani & Rainer, 2016). Ces mécanismes contribuent à la motivation et à l'incitation à entreprendre une action spécifique. Cependant, la valeur exacte de chaque option est rarement connue et est aussi subjective (Basten et al., 2010). Aussi, la valeur attribuée à chaque option peut changer selon le retour lors de l'évaluation des résultats.

---

<sup>8</sup> Les états internes sont des états cérébraux qui ne sont pas directement observables, mais qui sont inférés à partir de changements dans la physiologie, le comportement et/ou l'activité cérébrale.

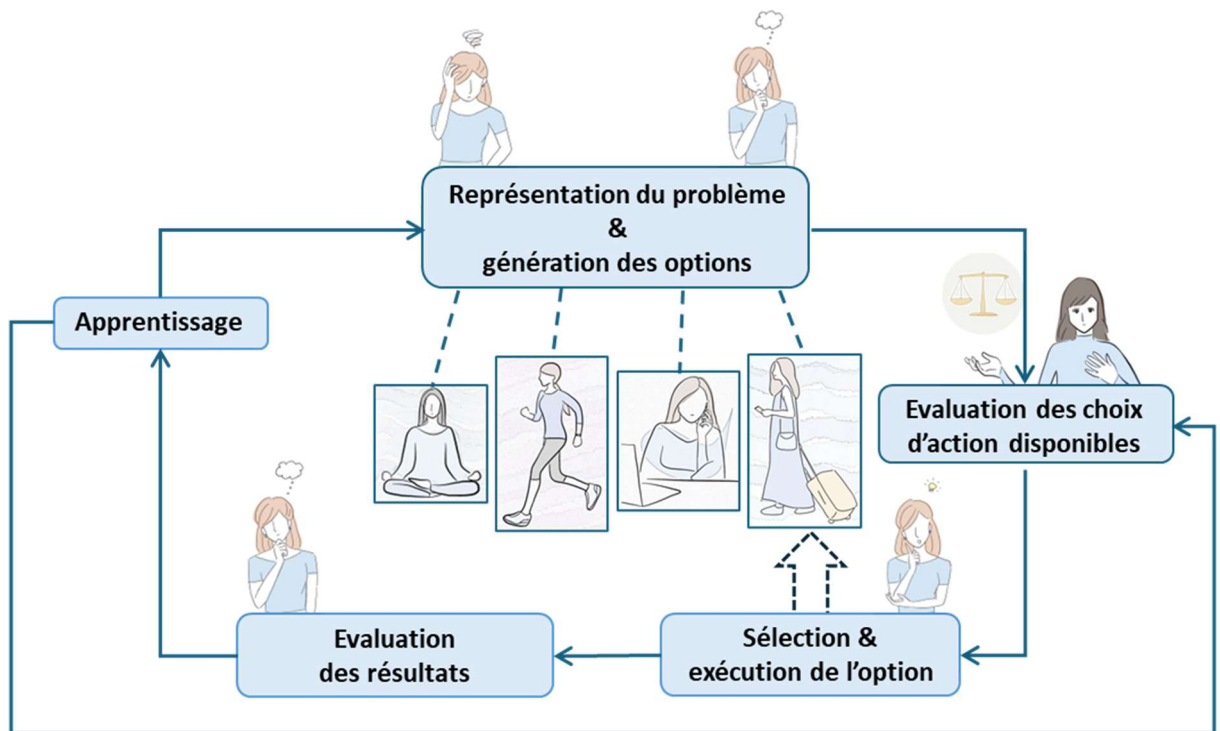
<sup>9</sup> La stochasticité se réfère à la présence de hasard ou d'incertitude dans un processus ou un système. En d'autres termes, un processus stochastique est un processus qui évolue de manière imprévisible dans le temps, influencé par des facteurs aléatoires.

### **(3) La sélection et l'exécution de l'option**

Cette étape implique la prise d'une décision entre éviter (comportement d'évitement) ou minimiser un résultat aversif, ou poursuivre activement l'action (comportement d'approche) (Corr, 2013; Gray, 1984). Elle est basée sur le processus d'évaluation et dépend également de la propension de l'individu à prendre des risques. Lorsque l'individu a sélectionné son option, il éprouve alors une excitation liée à la motivation (*motivational arousal*) (Brehm and Self, 1989) en prévision de l'action et/ou de la récompense.

### **(4) L'évaluation des résultats et (5) l'apprentissage associatif entre les stimuli, solutions/réponses/actions mises en œuvre et leurs résultats/conséquences**

Cette étape consiste à analyser les conséquences des choix qui ont été pris et d'ajuster le comportement si nécessaire en réattribuant les valeurs selon le retour d'informations hédoniques reçues, contribuant ainsi au processus d'apprentissage. En effet, l'expérience hédonique associée à la réception ou consommation de la ou des récompenses (*e.g.*, nourriture, drogue) agit comme un puissant renforçateur (Kringelbach, 2005). A l'inverse, l'atteinte d'un trop fort niveau de satisfaction dans l'accomplissement d'un objectif peut diminuer la valeur (processus de dévaluation du résultat) accordée au résultat (Balleine et al., 2007; Balleine and Killcross, 2006). Par exemple, lorsque le résultat apporte une abondance, il peut en découler un effet de satiété ou de saturation. Ainsi, lors de l'apprentissage de la valeur des actions dans des environnements dynamiques, il est crucial d'identifier quelle action dans le temps a provoqué un résultat donné. L'apprentissage des résultats fait appel à des processus de mémoire de travail et à long terme.



**Figure 4 - Schéma des 5 étapes séquentielles principales de la prise de décision.**

Avant toute chose, l'individu doit se représenter le problème et générer des options en prenant en compte de nombreux facteurs afin de contextualiser le choix. Dans un second temps, il évalue les choix d'action disponibles, contribuant à sa motivation, et à la sélection et exécution de l'option par la suite. En prévision de l'action et/ou de la récompense, il éprouve alors une excitation liée à la motivation. Dans une dernière étape, il va évaluer les conséquences du choix fait afin d'ajuster son comportement en fonction du retour d'information et mettre à jour l'évaluation des options générées grâce à l'apprentissage qui en découle.

Ces cinq étapes ne sont pas rigides et certaines peuvent potentiellement se réaliser en parallèle (Rangel et al., 2008). Ces étapes font appel aux fonctions exécutives, un ensemble de processus cognitifs de haut niveau qui comprennent la flexibilité mentale (*shifting*), la planification, le contrôle de l'action via la mise à jour (*updating*), et l'inhibition (Miyake et al., 2000). La flexibilité mentale permet l'adaptation aux nouvelles situations par un changement de tâche ou de stratégie mentale en passant d'une opération cognitive à une autre (Collette et al., 2006). Ainsi, elle intègre la notion de désengagement pour une tâche. La planification permet la mise en pratique des nouvelles stratégies. Le contrôle de l'action met en jeu des boucles de rétroaction. En effet, la mise à jour implique une modification du contenu de la mémoire de travail grâce aux informations entrantes les plus récentes et plus pertinentes

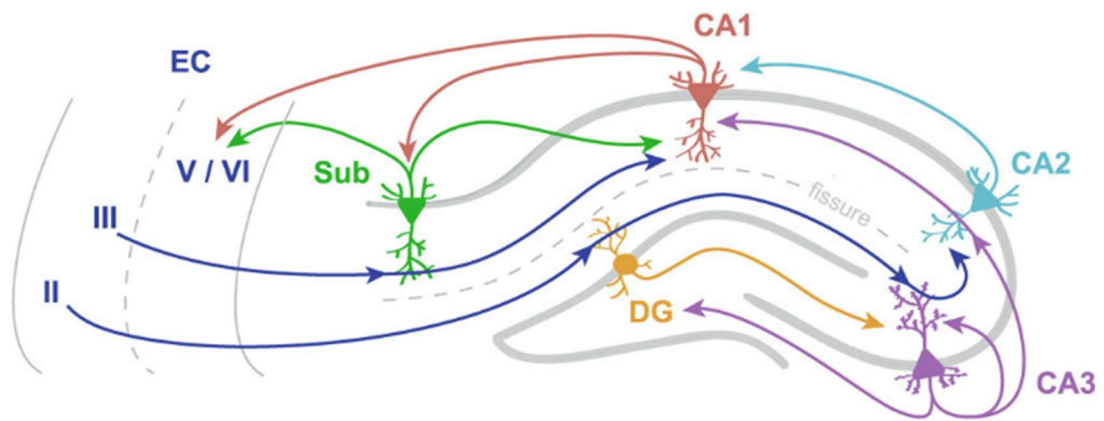
(Miyake et al., 2000). De plus, l'inhibition permet la suppression des actions et processus cognitifs inappropriés, tout comme la résistance aux interférences des informations non pertinentes (Bjorklund and Harnishfeger, 1995).

## 5.2 Exploration des étapes de la prise de décision

### d. Prise de décision dirigée vers un but

Le comportement dirigé vers un but (*goal-directed behavior*) repose sur l'évaluation des associations entre actions et conséquences (*action-outcome association*) (Rangel et al., 2008) dans l'objectif de maximiser les récompenses ou minimiser les coûts.

Ce mécanisme de prise de décision, intrinsèquement lié à l'activité de l'hippocampe (Gadberry et al., 2022; Goodman, 2021), structure cérébrale essentielle à la formation de la mémoire spatiale allocentrique (qui repose sur des indices externes) et à l'apprentissage spatial (Goodman, 2021), implique une surveillance constante de l'environnement et une adaptation aux changements de celui-ci. L'hippocampe est subdivisé en quatre régions principales qui reflètent une organisation fonctionnelle : CA1, CA2, CA3 et le gyrus denté (DG) (Sosa et al., 2018) (**Figure 5**). L'information sensorielle provenant du cortex entorhinal est d'abord traitée par le DG. Le DG, par l'intermédiaire des fibres moussues, envoie ses projections vers CA3 qui est impliqué dans la capacité à retrouver un souvenir complet à partir d'indices partiels. CA1 intègre les informations provenant de CA3 et du cortex entorhinal, et contribue à l'apprentissage spatial et à la mémoire à long terme. CA2, quant à lui, joue un rôle spécialisé, notamment dans la reconnaissance sociale, et interagit également avec CA3 et CA1. L'activation des "cellules de lieu" hippocampiques permet une navigation efficace de l'individu dans des environnements dynamiques, facilitant la prise de décisions fondées sur des repères externes (Goodman, 2021). La distribution de ces cellules est ubiquitaire dans l'hippocampe. Cette architecture permet la création de cartes cognitives de l'environnement, reliant les stimuli environnementaux à des actions spécifiques.



**Figure 5 – Organisation anatomique du réseau hippocampique chez la souris.**

L'organisation anatomique de l'hippocampe reflète une organisation fonctionnelle. L'information sensorielle provenant du cortex entorhinal (EC) (couches II et III) est d'abord traitée par le gyrus denté (DG). Le DG, par l'intermédiaire des fibres moussues, envoie ses projections vers CA3 qui, avec sa forte connectivité récurrente, permet la complétion des patrons. CA3 projette ensuite vers CA1 et CA2. CA1 intègre les informations provenant de CA3 et du EC, et contribue à l'apprentissage spatial et à la mémoire à long terme. CA2, quant à lui, joue un rôle spécialisé, notamment dans la reconnaissance sociale, et interagit également avec CA3 et CA1. Enfin, le subiculum (Sub) reçoit les sorties principales de CA1 et distribue l'information vers d'autres régions du cerveau (dont couche V et VI du EC). (Modifié à partir de **Sosa et al., 2016**)

A la suite de chaque action entreprise, la valeur de l'action est mise à jour selon les retours des informations, et les changements environnementaux (**Doya, 2008; Husain and Roiser, 2018; Rangel et al., 2008**). Ainsi, il peut en découler une dévaluation du résultat : par exemple un rat qui apprend à appuyer sur un levier pour récolter de la nourriture va diminuer la valeur attribuée à l'action après avoir atteint un état de satiété (**Rangel et al., 2008**). L'anticipation de la récompense, la valorisation de l'effort à fournir et la motivation générale sont des processus impliqués dans ce type de prise de décision (**Balleine and O'Doherty, 2010; Cabeza et al., 2021a**). Par la mise à jour et la surveillance de l'information, permettant un traitement efficace des indices et la redéfinition des stratégies, ce système d'apprentissage est donc flexible et adapté à des environnements changeants (**Dajani and Uddin, 2015; Seu et al., 2009; Uddin, 2021**).

### *e. Système des habitudes*

Dans un environnement stable, avec la répétition d'un comportement par un processus d'essai-erreur-correction, l'attribution de valeurs d'associations stimulus-réponse peut être consolidée (**Rangel et al., 2008**). Ce système d'apprentissage est plus lent à se mettre en place et moins sensible aux changements de contingences (**Goodman, 2021**). Il repose principalement sur le striatum, et plus particulièrement sur le striatum dorso-latéral (DLS) (**Gadberry et al., 2022; Goodman, 2021**). Cette évaluation de l'action se généralise à de nouvelles situations grâce aux similitudes contextuelles. De cette façon, lors d'un changement de contingences, l'anticipation de la valeur des actions peut être erronée (**Rangel et al., 2008**). Etant plus rigide que les comportements dirigés vers un but, les habitudes sont adaptées à un environnement stable dans lequel les réponses apprises suffisent, et permettent de réduire la charge cognitive (**Griffiths et al., 2014; Rangel et al., 2008**). La prise de décision est alors rapide et automatique, sans qu'une évaluation des conséquences soit mise en œuvre pour chaque choix. Par exemple, un rat continue à appuyer sur un levier pour obtenir de la nourriture même après avoir atteint la satiété, car la valeur de l'action a été apprise précédemment et n'est pas mise à jour (**Rangel et al., 2008**). Les comportements habituels peuvent sembler des choix impulsifs par leur rapidité de mise en œuvre et l'absence d'évaluation délibérée des conséquences pour chaque occurrence (**Torregrossa et al., 2012**). Pourtant, les individus qui prennent des décisions selon leurs habitudes pourraient être moins enclins à prendre des risques, étant donné la prévisibilité de ces comportements. En effet, les actions habituelles, à l'inverse de l'impulsivité, sont fondées sur une consolidation antérieure de réponses appropriées.

### *f. Prise de risque*

Le processus décisionnel implique de peser coûts et bénéfices pour faire un choix. Comme le délai temporel ou l'effort (physique ou cognitif), l'incertitude et le risque peuvent être considérés comme un coût à prendre en compte (**Chong et al., 2017; Croxson et al., 2009; Westbrook et al., 2019**). Dans une situation incertaine, le risque se distingue de l'ambiguïté par la connaissance des probabilités liées au résultat (**Burke and Tobler, 2011; Chandrakumar et al., 2018; De Groot and Thuriik, 2018; Mohr et al., 2010; Rangel et al., 2008; Stephens and Krebs, 1987**). De ce fait, prendre des risques signifie s'engager activement dans des

comportements ou choix potentiellement gratifiants mais pouvant avoir des résultats indésirables, en connaissance de cause (**Boyer, 2006; Nigg, 2017**).

### *g. Impulsivité*

Bien que les dimensions de risque et d'impulsivité soient théoriquement distinctes, elles partagent de nombreux aspects psychologiques communs, sont interconnectées et présentent un chevauchement (**Black et al., 2009; Cross et al., 2011; Frey et al., 2017; Nigg, 2017**). Par exemple, les sujets impulsifs peuvent être plus enclins à s'engager dans des comportements risqués sans évaluer pleinement les conséquences de leurs choix.

Le terme « impulsivité » a des significations différentes dans le langage scientifique et courant, ce qui crée une confusion (**Strickland and Johnson, 2020**). L'impulsivité a été définie par **Daruna et Barnes (1993)** comme toute action pauvrement conçue, exprimée prématurément, inutilement risquée ou inapproprié à la situation et qui conduit souvent à des conséquences indésirables. Elle est étroitement liée aux fonctions exécutives (*e.g.*, réflexion, planification, prise de décisions) qui forment un système de contrôle neuronal complexe et qui comporte plusieurs éléments comme la mémoire à court terme, l'évaluation des récompenses, la résolution des conflits et l'inhibition de la réponse. L'impulsivité dans ses formes extrêmes est associée au diagnostic de nombreux troubles psychiatriques dans le DSM-5 et troubles du comportement (**Bayard et al., 2011; Del Carlo et al., 2012; Quilty et al., 2010**), parmi lesquels la dépression, les troubles déficitaires de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH), le trouble de la personnalité *borderline* et anti-sociale, le trouble bipolaire, les troubles des conduites, l'abus de substances, les troubles du comportement alimentaire, les tentatives de suicide, l'agressivité ou les endettements. cependant, il est souligné dans la littérature que l'impulsivité n'est pas un construit psychologique valide, car le concept manque d'une définition claire et unifiée (**Strickland and Johnson, 2020**). De plus, les comportements impulsifs ne se regroupent pas autour d'une seule variable.

Ainsi, la nature de l'impulsivité est multifacette, impliquant diverses formes d'inhibition de la réponse ou du « contrôle cognitif », et n'est pas toujours mal adaptée (**Dalley et al., 2011; Dickman, 1990**). Il existe plusieurs formes fonctionnelles d'impulsivité médiées par différents circuits neuronaux et qui mènent à des pathologies distinctes (**Dalley et al., 2011; Evenden, 1999**). Le concept de l'impulsivité décrit par **Fineberg et al. (2014)** (composantes

neurocognitives) se rapproche de ce que proposent par exemple Strickland et Johnson (2020), c'est à dire de se concentrer sur des facteurs spécifiques et bien définis au lieu du terme général « impulsivité » tels que l'inhibition de la réponse, la sensibilité aux conséquences retardées, l'attention et la sensibilité au risque. Ces différentes formes d'impulsivité (**Fineberg et al., 2014; Kim et al., 2019**) n'ont pas été décrites cliniquement mais font référence aux tests cognitifs utilisés afin de les évaluer. Elles peuvent s'exprimer dans un même temps chez un même individu et se chevaucher dans les mesures (**Fineberg et al., 2014**).

Tout d'abord, l'impulsivité motrice (ou de réponse) (**Fineberg et al., 2014**), ou encore l'impulsivité d'action (**Dalley et al., 2011**)(**Dalley et al., 2011**), est associée à des différences dans l'inhibition motrice (**Dalley & Robbins, 2017**) avec une altération de la capacité à arrêter les réponses motrices suite à des changements environnementaux (**Fineberg et al., 2014**). Elle prédit l'abus potentiel de substances (**Loos et al., 2009**) et la sévérité du jeu pathologique (**Brevers et al., 2012**).

La prise de décision désavantageuse est caractérisée par des déficits décisionnels avec un pari disproportionné, un choix disproportionné de l'option risquée et une perte tout aussi disproportionnée (faillite) (**Fineberg et al., 2014**).

L'impulsivité de choix (**Dalley et al., 2011; Fineberg et al., 2014**) est liée à des paramètres de renforcement (**Winstanley et al., 2006**) et se distingue par des difficultés à retarder la gratification et la préférence pour de petites récompenses immédiates malgré des conséquences négatives à long terme (**Fineberg et al., 2014**). Elle peut jouer un rôle plus large dans le TDAH (**Robbins et al., 2012**).

Enfin, l'impulsivité de réflexion se distingue par un échantillonnage d'informations extérieures saillantes insuffisant avant de faire un choix (**Fineberg et al., 2014**). Ce type d'impulsivité est présent chez les personnes présentement ou anciennement toxicomanes (**Clark et al., 2009; Kagan, 1966**), alcoolodépendantes, ou ayant un jeu compulsif (**Fineberg et al., 2014**).

Cette hétérogénéité de l'impulsivité est évaluée et prise en compte par le BIS-11 réalisée chez l'Homme (**Barratt et al., 1999; Patton et al., 1995**). Cet outil, largement utilisé en psychologie et en clinique, évalue l'impulsivité comme un trait de personnalité suivant trois

dimensions (ou sous-traits) : l'impulsivité motrice, cognitive et attentionnelle (difficulté de planification). Ce questionnaire prend en compte l'inattention, les actions spontanées et le manque de prévoyance (**Robbins et al., 2012**). D'autres questionnaires d'auto-évaluation existent tels que l'I7 (**Eysenck et al., 1985**), l'Inventaire de l'Impulsivité de Dickman (**Dickman, 1990**) et le questionnaire multidimensionnel de personnalité (**Patrick et al., 2002**). Cependant, ces évaluations dépendent de la compréhension et la bonne foi du participant. De plus, ces tests mesurent différentes facettes de l'impulsivité qui ne se chevauchent pas toujours malgré leurs relations étroites (**Reynolds et al., 2006**). Il est également à noter que les résultats obtenus via ces questionnaires auto-rapportés et ceux issus de tâches informatisées mesurant l'impulsivité ne sont pas toujours corrélés (**Havik et al., 2012; Reynolds et al., 2006**). Enfin, l'échelle UPPS-P mesure cinq facettes de l'impulsivité : urgence négative, urgence positive, recherche de sensations, manque de préméditation et manque de persévérance. Le concept d'urgence dans le contexte de l'impulsivité se réfère à la tendance à agir de manière précipitée lorsqu'on éprouve des états émotionnels intenses positives (*e.g.*, excitation, euphorie, exaltation) ou négatives (*e.g.*, colère, frustration, anxiété, tristesse) (**Dugré et al., 2019**).

### 5.3 Tests comportementaux

#### *a. Exemples de tests comportementaux permettant d'évaluer la prise de décision dirigée vers un but et l'apprentissage des habitudes*

La prise de décision dirigée vers un but implique un processus cognitif dans lequel l'animal sélectionne une action en fonction de la valeur attendue de son résultat. L'apprentissage des habitudes est un processus progressif dans lequel une action devient automatique et indépendante de la valeur de son résultat. Plusieurs tests permettent d'évaluer ce type de processus.

Dans la tâche de dévaluation du renforcement (*Outcome Devaluation*) (**Adams, 1982**), la valeur d'un renforcement est diminuée après l'apprentissage d'une association stimulus-réponse. L'animal apprend par renforcement que si un stimulus spécifique est présent, l'exécution d'une réponse particulière conduit à une récompense. Après que l'animal a appris l'association, la valeur de la récompense est diminuée (*e.g.*, aversion gustative, satiété, exposition sensorielle, dévaluation sensorielle). Alors, si l'animal continue à effectuer la

réponse, cela suggère que le comportement est devenu une habitude ; si l'animal diminue ou arrête la réponse, cela indique que son comportement était dirigé vers un but.

Plusieurs protocoles peuvent également être mis en place en utilisant un labyrinthe. Dans le test de l'apprentissage de la réponse (*Response learning ; RL*), les animaux apprennent à tourner à gauche ou à droite à une intersection pour obtenir une récompense. La répétition de cette réponse peut mener à l'apprentissage d'une habitude (**Packard and McGaugh, 1996**). Dans d'autres variantes comme le test d'apprentissage spatial (*Place learning, PL*), l'étude de l'influence des indices spatiaux et des indices de réponse sur l'apprentissage (apprentissage allocentrique ou égocentrique) permet de déterminer la préférence pour l'un ou l'autre et indique la dominance du système de mémoire impliqué (**Tolman et al., 1946**).

### ***b. Exemples de tests comportementaux permettant d'évaluer la prise de risque***

Différents paradigmes ont été élaborés afin de mesurer la propension d'un individu à prendre des risques. Chez l'Homme, le *Balloon analogue risk task* est un test conçu spécifiquement dans cette optique (**Lejuez et al., 2003b, 2002**). Les participants doivent gonfler un ballon virtuel afin de gagner de l'argent, augmentant le risque d'explosion à chaque gonflage. Plus grand est le nombre de gonflages, plus importante est la somme collectée, mais aussi plus grande est la probabilité que le ballon explose et que la somme soit perdue. Le nombre de gonflage du ballon indique la propension de l'individu à prendre des risques pour collecter le plus d'argent. Les résultats de ce test sont corrélés aux mesures d'impulsivité dans le BIS-11 (**Giustiniani et al., 2019**), mais aussi à la prise de risque au quotidien, et aux addictions tels que cigarette, paris et abus de substances (**Hopko et al., 2006; Lejuez et al., 2004, 2003b, 2003a, 2002**). Cette tâche trouve une adaptation chez le rongeur (**Jentsch et al., 2010**).

L'*Iowa gambling task* (IGT) (**Bechara et al., 1994**) est utilisé pour l'étude de la prise de décision en situation d'incertitude et de risque dans un large spectre clinique et de recherche (**Buelow and Suhr, 2009**). Dans cette tâche, les participants doivent choisir des cartes dans plusieurs paquets, chacun associé à différentes probabilités de gains et pertes. Deux tas sont associés à de gros gains immédiats compensés par des pertes importantes. A long terme, le choix récurrent de ces tas est désavantageux car il engendre un déficit budgétaire. Les deux

autres tas permettent de petits gains associés à des pertes peu conséquentes. Le choix à long terme de ces tas est avantageux car il aboutit à un profit. Les participants apprennent les contingences en expérimentant la tâche sur le long terme (généralement 100 essais) afin de maximiser les gains dans une stratégie de prise de décision optimale. La stratégie générale utilisée par les individus est mesurée par le netscore qui, par la soustraction des choix désavantageux à ceux avantageux, permet de visualiser la tendance des choix par blocs (**Bechara et al., 2000**).

De nombreuses versions de cette tâche de pari ont été adaptées chez les rongeurs (*rat gambling task* - rGT et rIGT chez le rat ; *mouse gambling task* - mGT chez la souris). Par exemple, le rIGT développé par Van den Bos *et al.* (2006, 2012) propose deux choix : l'un avantageux à long terme offrant une faible quantité de pellets sucrés avec une faible probabilité de recevoir une pénalité sous forme de pellets de quinine, et l'autre offrant une quantité plus importante associée à une plus forte probabilité de pénalité. Dans d'autres tâches de rGT (**Daniel et al., 2017**; **Georgiou et al., 2018**; **Peak et al., 2015**; **Rivalan et al., 2009**; **Zeeb et al., 2009**), la pénalité est sous forme de temps mort (*timeout*) durant lequel l'animal, après avoir choisi une option, toute action est inefficace (interprété comme une perte d'occasion de collecter des pellets (**Hultman et al., 2022**)). Une autre alternative est le *risky decision-making task* (RDT) dans lequel les individus ont le choix entre une petite récompense « sûre » ou une plus importante « risquée » qui s'accompagne de probabilités de punition sous forme de choc électrique (**Orsini et al., 2018**).

Au début, la tâche est ambiguë, le risque apparaissant en fin de tâche lorsque les probabilités deviennent plus explicites à force de pratiquer (**Brand et al., 2007b**; **Giustiniani et al., 2019**). Ainsi, la prise de risque peut-être mesurée à la fin de la tâche d'IGT (**Upton et al., 2011**), ou son équivalent murin. Certaines études ont mis en évidence des schémas de choix similaires entre humains et rongeurs dans ces tâches de pari (**Cabeza et al., 2020**; **Hultman et al., 2022**). Les deux apprennent à favoriser les choix avantageux et montrent une variabilité similaire en ce qui concerne les choix individuels en fin de tâche. Cependant, les souris montrent un apprentissage plus rapide que les humains (**Cabeza et al., 2020**). La caractérisation des performances est différente entre rats et humains, les premiers ayant une préférence prononcée et constante pour les choix avantageux au cours de la tâche, tandis que les seconds présentent une exploration et un apprentissage plus étalé sur la tâche (**Hultman**

et al., 2022). Enfin, des régions similaires (PFC dorsolatéral - PFCdl et le cortex orbitofrontal - OFC) entre humains et murins sont activées durant une tâche de pari (Zeeb et al., 2015).

Une autre tâche développée chez le rat (Cardinal and Howes, 2005) permet d'évaluer les comportements liés à l'aversion au risque. La tâche probabiliste de dévaluation repose sur le choix de renforcement retardé entre une petite récompense certaine et une grande récompense incertaine. Ainsi, au fur et à mesure que les rats progressent dans les blocs, la probabilité de recevoir la grande récompense en choisissant le levier associé diminue progressivement.

### c. Exemples de tests comportementaux évaluant différentes formes d'impulsivité

L'étude du fondement neuropsychologique de l'impulsivité a été facilitée par le fait que de nombreuses méthodes de mesure du comportement impulsif chez l'humain ont des analogues chez l'animal. Certains de ces tests ciblent la capacité d'exercer un contrôle volontaire sur une réponse déjà initiée (Dalley et al., 2011), telles que les actions apprises ou habituelles, permettant ainsi l'identification des mécanismes médiateurs de l'inhibition comportementale. C'est le cas de la tâche du *Go/No-Go* (GNG) (Logan, 1994), non spécifique à l'impulsivité, qui implique le choix de la réponse ainsi que la retenue d'action, et de sa version plus sophistiquée, la *Stop signal reaction time task* (SSRT) qui implique l'annulation d'une réponse déjà sélectionnée et initiée mais pas totalement exécutée. Ces deux tests ne génèrent pas de résultats corrélés et les résultats fluctuent d'un passage à l'autre pour un même individu (*state-dependent*) (Soreni et al., 2009). Initialement, le SSRT a été créé chez l'Homme pour l'évaluation de patients TDAH, puis a été adapté chez le rongeur. Dans ce test, les sujets doivent répondre le plus rapidement possible dans une tâche de temps de réaction. Cependant, une proportion d'essais présente un signal d'arrêt pour lequel les sujets doivent annuler la réponse à cet essai. Ce signal est émis à des moments différents après le signal impératif, ce qui rend plus difficile, pour les sujets, d'annuler une réponse avec un délai croissant après le signal impératif (Dalley et al., 2011). Ce test se concentre surtout sur l'inhibition motrice et peut être décrit comme un test mesurant l'impulsivité d'action (Robbins et al., 2012). La tâche du GNG ressemble à la tâche SSRT lorsque le délai du signal d'arrêt est égal à zéro seconde, car le GNG nécessite une inhibition de la réponse à un stade plus précoce que le SSRT (Robbins and

**Dalley, 2017**). Cependant, les circuits cérébraux activés ne sont pas identiques (Swick *et al.*, 2011).

La phase de sélection de la réponse peut être évaluée (impulsivité de choix), comme c'est le cas dans le test de gratification différée (*Delay Discounting* ; DD) dans lequel les individus (humains et murins) impulsifs choisissent préférentiellement une petite récompense immédiatement disponible et certaine, plutôt que d'attendre pour en avoir une plus grande, incertaine (**Dalley et al., 2011; Weinstein and Dannon, 2015**). De cette façon, les options risquées sont préférées. Les tâches de DD permettent également de mesurer l'intolérance aux délais (**Bari and Robbins, 2013**). L'attente est un élément de la prise de décision (fondée sur la perception ou sur la valeur) qui permet un choix correct après un traitement suffisant de l'information (**Kagan, 1966**). Dans cette tâche, les délais peuvent être perçus comme impliquant un risque écologique de perte de la récompense (**Cardinal and Howes, 2005**).

Enfin, la tâche de temps de réaction en série à 5 choix (*5-choice serial reaction time task* ; 5CSRTT) est un test comportemental largement utilisé pour mesurer l'impulsivité motrice et l'attention visuospatiale (**Robbins, 2002**). Initialement mise au point chez l'humain pour étudier les effets du stress et des traitements pharmacologiques sur la vigilance et la prise de décision (**Wilkinson, 1963**), des versions murines ont été également développées (**Carli et al., 1983**). Dans cette tâche, les rongeurs doivent surveiller cinq emplacements possibles où un bref stimulus visuel lumineux peut apparaître. Lorsqu'un stimulus apparaît, l'animal doit le détecter et réagir en faisant un *nosepoke* dans le trou dans lequel la lumière a été vue. En réduisant progressivement les délais entre les stimuli, le nombre de réponses prématurées augmente et est interprété comme un indicateur de l'impulsivité motrice.

#### ***5.4 Neurobiologie de la prise de décision***

Les processus cognitifs impliqués dans la prise de décision impliquent de multiples structures cérébrales (**Orsini et al., 2019**) dont le PFC, la BLA, et le noyau accumbens (NAC) (**Orsini et al., 2015a, 2015b; Piantadosi et al., 2021; Winstanley and Floresco, 2016**).

### *a. Neurobiologie impliquée dans l'évaluation des choix et résultats*

Le filtrage dynamique des informations non pertinentes est effectué par le PFC (**Shimamura, 2000**), cette structure intégrant les informations en provenance du système limbique et du cortex sensoriel associatif. L'OFC reçoit des informations sur les stimuli sensoriels et crée des représentations des valeurs des options disponibles. Les études chez l'Homme et l'animal suggèrent que cette structure joue un rôle crucial dans les aspects émotionnels et motivationnels du comportement (**Elliott and Deakin, 2005; Kringelbach, 2005; Rolls, 2004**). De plus, le célèbre cas de Phineas Gage et des études plus récentes sur des cas de lésions de l'OFC, ont souligné des changements systématiques de comportement tels qu'un affect inapproprié, une désinhibition et une prise de décision altérée (**Bechara et al., 1994; Damasio et al., 1994; Eslinger and Damasio, 1985; Harlow, 1993**).

Parallèlement, l'activité du cortex cingulaire antérieur (CCa) est liée à l'évaluation des résultats et la génération de signaux de rétroaction afin de permettre la mise à jour des objectifs comportementaux et l'adoption d'une nouvelle stratégie cognitive. De plus, le CCa reçoit des informations provenant de divers systèmes dont celui de la perception, des émotions, de l'attention et de la mémoire (**Bush et al., 2000**). Des difficultés dans l'apprentissage des conséquences des actions sont trouvées lors de lésions de cette structure chez l'animal (**Purves et al., 2019**). Dans la tâche de Stroop<sup>10</sup>, il est impliqué dans la gestion des conflits générés (**Cohen et al., 1999**).

Tandis que l'OFC évalue la valeur des options, et que le CCa détecte la nécessité du changement de comportement, le PFCdl met en œuvre ce changement. Il est impliqué dans les processus exécutifs et de flexibilité, tout comme dans la mémoire à court terme.

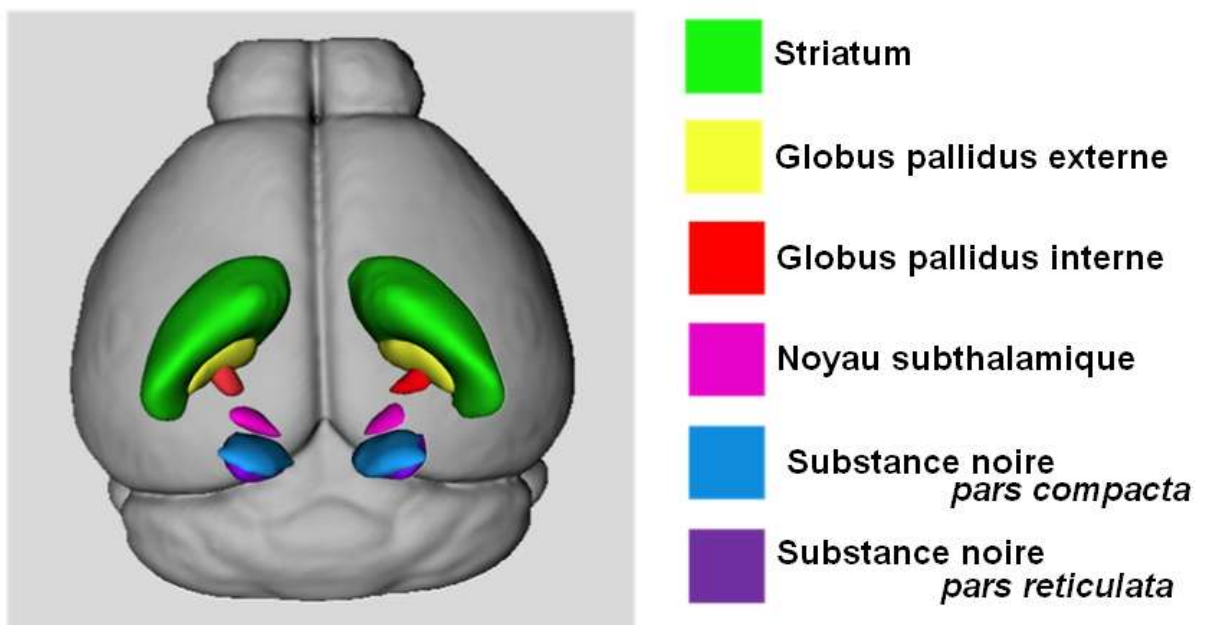
---

<sup>10</sup> La tâche de Stroop est un test psychologique qui évalue la capacité d'une personne à traiter des informations conflictuelles et à inhiber des réponses automatiques. Elle a été développée par John Ridley Stroop en 1935.

*b. Substrats neurobiologiques impliqués dans l'implémentation de la décision*

**Prise de décision dirigée vers un but et système des habitudes : focus sur les ganglions de la base**

Les ganglions de la base (GB), aussi appelés noyaux gris centraux, se subdivisent en différents noyaux fonctionnellement distincts : le striatum (noyau caudé et putamen), le pallidum (globus pallidus interne et externe), le noyau subthalamique (corps de Luys) et la substance noire (réticulée et compacte) (**Figure 6**). Tandis que le striatum ventral (noyau caudé) est impliqué dans la motivation et le plaisir, le striatum dorsal (putamen) est plus impliqué dans la motricité (voies directe et indirecte). La substance noire est composée de neurones dopaminergiques également impliqués dans la motricité. Sa partie compacte (*pars compacta*) est intégrée à une boucle interne des GB (voie nigrostriée), alors que sa partie réticulée (*pars reticulata*) prend en charge les mouvements des yeux (voie oculomotrice). Ces noyaux participent ensemble à des réseaux neuronaux disposés en boucles parallèles motrices, oculomotrices, cognitives et limbiques.



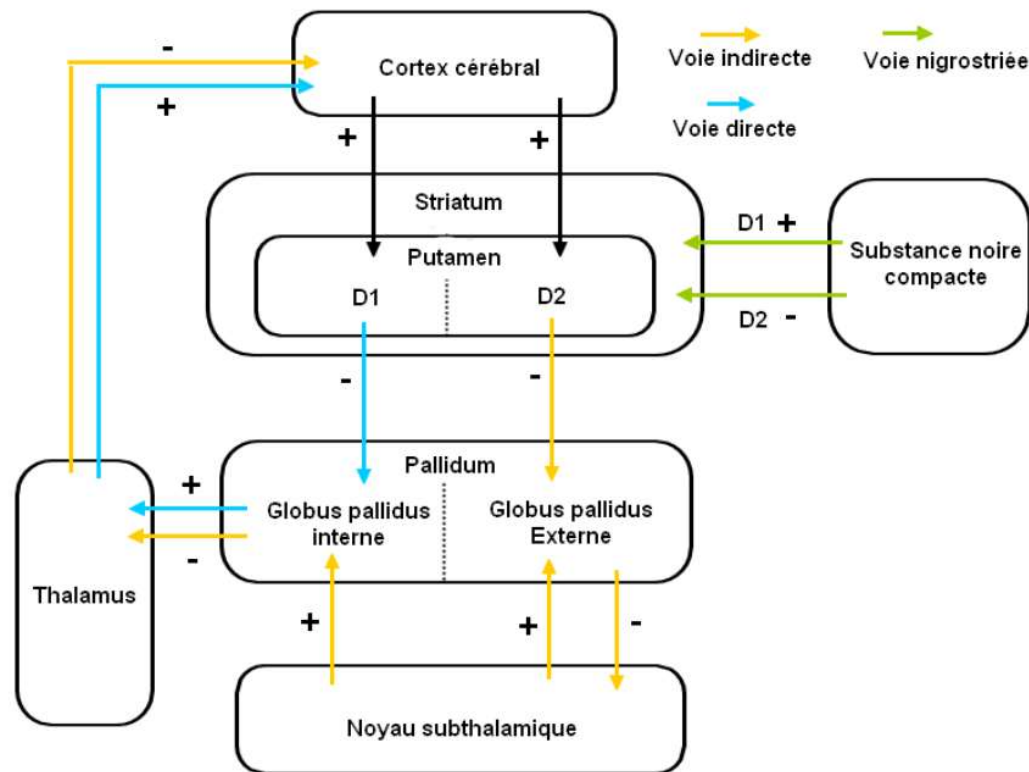
**Figure 6 – Représentation 3D chez la souris des structures composant les ganglions de la base (modifié à partir de Kim et al. (2020)).**

Par le biais des circuits cortico-striato-thalamo-corticaux, les GB, en lien indirect avec le PFC et d'autres structures liées aux émotions et à la mémoire via le thalamus, prennent part au contrôle de la prise de décision. Ils inhibent les comportements ou décisions inappropriés, et facilitent l'initiation de mouvements volontaires, grâce à la sélection des actions. Dans la prise de décision adaptative, deux circuits des GB impliquant différentes régions du striatum dorsal (homologues chez l'Homme et chez l'animal) rivalisent pour le contrôle des comportements (**Dickinson and Balleine, 1993**) (*Figure 7*). Il existe ainsi une compétition temporelle entre les voies directe et indirecte (**O'Hare et al., 2016**).

D'un côté les actions orientées vers un but permettent un choix flexible lorsque l'environnement évolue et dépendent principalement des structures du PFC (**Cerpa et al., 2023; Dalton et al., 2016; Verharen et al., 2020; Walker et al., 2009**). Le PFC médian (PFCm) permet l'apprentissage flexible des relations entre les actions et leurs conséquences (**Hart et al., 2018; Killcross and Coutureau, 2003; Tran-Tu-Yen et al., 2009**). L'OFC est impliqué dans la mise à jour de l'évaluation et la flexibilité des associations instrumentales (**Parkes et al., 2018**). Les comportements dirigés vers un but engagent la voie indirecte (chez l'Homme : noyau caudé antérieur ; chez le rongeur : striatum dorso-médian - DMS (**Balleine and O'Doherty, 2010**)) ; le DMS joue un rôle dans l'apprentissage et l'expression des associations actions-conséquences (**Yin et al., 2005**).

De l'autre côté, les comportements déjà consolidés en habitudes permettent de limiter la charge cognitive lorsque l'environnement est stable (**Griffiths et al., 2014**) et impliquent la voie directe (chez l'Homme : putamen latéral postérieur ; chez le rongeur : DLS (**Balleine and O'Doherty, 2010**)). Les neurones du DLS codent un signal coût-bénéfice intégré au travers duquel l'apprentissage du renforcement stimulus-réponse entraîne des comportements qui minimisent les coûts (**Desrochers et al., 2015; Yin et al., 2005**). L'activation anticipée de la voie directe favorise la formation d'habitudes et réduit la probabilité d'une annulation de l'action associée à l'activation de la voie indirecte. La fin des comportements répétitifs résulterait plus de la diminution de la réponse des neurones de la voie directe à l'activation corticale, que du renforcement des connexions de la voie indirecte (**O'Hare et al., 2016**). En d'autres termes, la suppression des habitudes est la manifestation d'une diminution de la pulsion en faveur du mouvement volontaire. Le striatum est donc une région cérébrale fortement associée à la consolidation et l'exécution de comportements routiniers (**Giuliano et al., 2019**).

Ainsi, les neurones du striatum contribuent, par des mécanismes de plasticité, à la formation, la consolidation et la perte des habitudes (O'Hare et al., 2016). Le DLS (sensorimoteur) régule les habitudes de type stimulus-réponse et le DMS (associatif) régule les actions dirigées vers un but (Yin et al., 2005).



**Figure 7 – Représentation schématique des voies directes et indirectes des ganglions de la base.**

La voie directe (facilitatrice) permet d'initier un mouvement volontaire : met en jeu les récepteurs dopaminergiques D1. La voie indirecte inhibe le déclenchement de mouvements volontaires : met en jeu les récepteurs dopaminergiques D2. La voie oculomotrice est en charge des mouvements des yeux (non représentée ici). La voie nigrostriée relie la substance noire compacte au striatum.

### Prise de décision risquée

Le PFCm chez le rongeur (composé du prélimbique – pL et de l'infralimbique – IL) est considéré comme équivalent au PFCdl chez l'humain (Uylings et al., 2003). Chez l'Homme, des lésion du PFC entraîne la prévalence des choix risqués, avec une préférence pour les gains à court terme malgré une perte à long terme (Bechara et al., 1994; Clark et al., 2003; Fellows and Farah, 2005; Manes et al., 2002). Des résultats similaires sont retrouvés dans les études pré-cliniques. Par exemple, une inactivation combinée du pL et de l'IL lors d'un rGT entraîne

les mêmes déficits que ceux observés chez l'humain (**Zeeb et al., 2015**). Plus précisément, le pL serait plus impliqué dans la flexibilité du choix lors de changement de contingences, et donc dans la mise à jour des valeurs des récompenses (**St. Onge and Floresco, 2010**). Aussi, l'inactivation du PFCm peut augmenter ou diminuer la prise de risque selon l'ordre de présentation des probabilités de punition dans le RDT (**Orsini et al., 2018**). D'autres études soulignent que l'équilibre nécessaire à une prise de décision optimale dépend en fait de la balance d'activation des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 dans le PFCm (**St. Onge et al., 2011**).

Les différentes sous-régions de l'OFC montrent une implication différente dans la prise de risque, également selon le type de risque associé à la récompense (**Orsini et al., 2022b**). Lors de tâches probabilistes de dévaluation, l'inactivation pharmacologique de l'OFC médian augmente la prise de décision risquée s'il s'agit d'une omission de la récompense (**Mar et al., 2011; St. Onge and Floresco, 2010; Stopper et al., 2014**), tandis que des lésions du OFC latéral la diminue dans le RDT (**Orsini et al., 2015b**). Une inactivation de l'OFC latéral n'impacte pas la prise de risque dans une tâche probabiliste de dévaluation (**St. Onge and Floresco, 2010**). De la même façon que pour le PFCm, la prise de décision optimale dépend de la balance d'activation des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 dans l'OFC (**Cerpa et al., 2021; Jenni et al., 2021**).

Il a été montré que des lésions de la BLA engendrent une augmentation de la prise de risque dans des tâches d'IGT (**Bechara et al., 1999; Brand et al., 2007a**). Pour des tâches (RDT et rGT) au cours desquelles le risque est le plus aversif (respectivement chocs électriques et délai de récompense), des lésions de la BLA entraînent également une augmentation de la prise de risque chez le rongeur (**Orsini et al., 2015b; Zeeb and Winstanley, 2011**). A l'inverse, dans une tâche probabiliste de DD où les résultats sont ambigus, ces altérations provoquent une diminution de la prise de risque (**Ghods-Sharifi et al., 2009**). Ainsi, la BLA biaise le comportement vers des actions qui tendent à maximiser les récompenses lorsque la nature du résultat est ambiguë, et favorise les options sûres lorsque les conséquences du choix risquent d'être particulièrement aversives (**Orsini et al., 2022b**). Pour cette structure également, la prise de décision optimale semble dépendre de la balance d'activation des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 (**Larkin et al., 2016**).

Enfin, l'orientation des choix est influencée par les projections de la BLA sur le NAc (**Bercovici et al., 2018; Orsini et al., 2019; St. Onge et al., 2012**). Le NAc module la sensibilité à la récompense via sa partie *shell* (**Robbins and Dalley, 2017**). Une inactivation pharmacologique de cette sous-région réduit la prise de risque en diminuant la sensibilité à la récompense dans une tâche probabiliste de dévaluation (**Stopper and Floresco, 2011**). La partie plus centrale ou *core* du NAc est, quant à elle, mise à contribution lorsque des indices extérieurs utiles à la prise de décision sont à inclure (**Floresco et al., 2018**).

### Prise de décision impulsive

Pour comprendre la neurobiologie de l'impulsivité, il est parfois utile de passer d'une classification par structure à une approche fondée sur les neurotransmetteurs. En effet, l'hétérogénéité des formes d'expression de l'impulsivité semble liée à des systèmes neuronaux ou des formes de neuromodulations distincts qui sont conservés entre les espèces (**Dalley et al., 2011; Robbins and Dalley, 2017**).

Ainsi, une augmentation de noradrénaline circulante chez l'Homme (**Swann et al., 2013**) ou une diminution de la synthèse de GABA (par une diminution de l'activité de la GABA décarboxylase) dans la région centrale du NAc chez le rat (**Caprioli et al., 2014**), engendrent une augmentation de l'impulsivité motrice. De plus, une plus faible liaison aux récepteurs GABA<sub>A</sub> du CCA a été mise en évidence chez les rats très impulsifs (**Jupp et al., 2013**).

L'impulsivité semble être notamment modulée par la signalisation sérotoninergique, et plus spécifiquement par les récepteurs à la sérotonine 5-HT<sub>1B</sub> (5-HT<sub>1BR</sub>). En effet, chez l'Homme, le polymorphisme de ce récepteur est lié, entre autres, à l'agression impulsive, la colère, les troubles de la conduite et l'abus de substances (**Nautiyal et al., 2015**). Ces résultats se retrouvent chez les souris KO en récepteurs 5-HT<sub>1BR</sub> (**Nautiyal et al., 2015**). Ainsi, ces animaux présentent une impulsivité d'action et une agressivité accrue. La stimulation de ce récepteur couplé à une protéine G inhibitrice réduit la libération de neurotransmetteurs dans les neurones sérotoninergiques et non-sérotoninergiques dans de nombreuses régions cérébrales (Sari, 2004). Pour mieux comprendre l'influence de ce récepteur, son expression a été modulée en la restaurant à différents périodes du développement. Réalisée de façon précoce en période post-natale, période critique au cours du développement, la récupération de l'expression de 5-HT<sub>1BR</sub> permet d'améliorer le comportement agressif (impulsivité réduite),

ce qui n'est pas le cas chez l'adulte (**Nautiyal et al., 2015**). A l'inverse, une récupération de l'expression du récepteur à l'âge adulte, permet d'améliorer le comportement impulsif d'action chez la souris, mais pas celui de choix, ce qui signifie que ce type de comportement est médié par l'expression du récepteur 5-HT<sub>1B</sub> (**Nautiyal et al., 2015**).

D'autres études, dont une utilisant la technologie d'optogénétique, ont montré le rôle de l'activation des neurones sérotoninergiques du noyau du raphé dorsal, qui libèrent du glutamate, dans la diminution de l'impulsivité dans une tâche de DD (**Liu et al., 2014; Miyazaki et al., 2014**). De plus des rats présentant une forte impulsivité (souche Lister Hooded, « *outbred* ») montrent des preuves neurochimiques et pharmacologiques d'augmentation des niveaux de 5-HT et de sa libération dans le PFCm ainsi que du renouvellement de la dopamine (DA) dans le CCa (Dalley *et al.*, 2002).

Cependant, l'impulsivité a aussi été reliée à la signalisation dopaminergique dans un certain nombre de régions du cerveau et plus particulièrement le NAc. En fait, diverses études de lésions, d'injections intracérébrales et d'électrophysiologie ont démontré que la plupart des structures afférentes du NAc (cortex infra limbique, insula, cortex cingulaire, striatum dorsal, amygdale dorsolatérale, cortex préfrontal latéral et médian) jouent un rôle dans l'impulsivité de la réponse prématurée et du DD (**Dalley & Robbins, 2017**).

La DA pourrait être ainsi impliquée dans la modulation de l'impulsivité d'action, par le récepteur 5-HT<sub>1B</sub> dans le NAc (**Nautiyal et al., 2015**). Plus précisément, les chercheurs ont constaté que la suppression du récepteur 5-HT<sub>1B</sub> chez la souris adulte entraînait une augmentation de l'impulsivité d'action, mesurée par des tâches comportementales (dont Go/No-Go). Cette augmentation d'impulsivité était corrélée à une augmentation des niveaux de DA dans le NAc. La restauration du récepteur 5-HT<sub>1B</sub> chez l'adulte normalisait les niveaux de DA et atténuait l'impulsivité. D'autre part, une étude utilisant l'imagerie par résonance magnétique (**Caprioli et al., 2014**), a révélé un volume de matière grise réduite dans la région du NAc de l'hémisphère gauche qui corrèle avec une réponse impulsive. Le NAc a été identifié comme une structure importante pour certaines formes d'impulsivité. La réponse prématurée et le DD pourraient être médiés par les régions centrale et périphérique du NAc (Dalley & Robbins, 2017). Plus précisément, les deux régions du NAc semblent avoir des interactions fonctionnelles opposées : l'activité du *shell* favorise le comportement impulsif, alors que celle

du *core* l'inhibe. Dalley et Robbins (2017) ont émis l'hypothèse que la réponse prématurée résulte d'un excès de DA dans la région *shell* du NAc. En effet, une déplétion de DA dans le NAc augmente la fréquence de réponses prématurées, comme il a été mis en évidence dans la tâche du 5-CSRTT (Cole and Robbins, 1989). Il a également été montré qu'une lésion excitotoxique du *core* du NAc augmentait la tendance des rats à choisir une récompense alimentaire immédiate par rapport à une récompense différée (impulsivité de choix) (Basar et al., 2010) et que cette réponse serait liée à une diminution de la libération de DA dans le NAc (Diergaarde et al., 2008).

Les études précliniques démontrent donc que la DA joue un rôle important dans la modulation des comportements impulsifs. Chez l'Homme des études sur l'impulsivité mettent en évidence qu'une faible disponibilité des récepteurs dopaminergiques D2 et D3, dans le mésencéphale, prédit l'impulsivité mesurée par la BIS-11, et est associée à une libération élevée de DA dans les domaines terminaux du striatum ventral (dont fait partie le NAc) (Buckholtz et al., 2010). Ces résultats sont confirmés chez le rat pour ce qui relève de l'impulsivité motrice (Dalley et al., 2007) et plus particulièrement, les rats les plus impulsifs présentent une liaison significativement plus faible pour les récepteurs D2 et D3 dans le *shell* du NAc et pour les récepteurs D1 dans la *core* du NAc (Jupp et al., 2013). Par ailleurs, la DA est impliquée dans les comportements d'approche et de récompense. La recherche accrue de sensations chez les humains résulte principalement d'un système DA plus réactif (Zuckerman and Kuhlman, 2000). La DA intensifie les comportements risqués car, lorsqu'elles sont confrontées au danger, les personnes à la recherche de sensations fortes éprouvent une attraction plus puissante comparée à celles recherchant moins de sensations (Weinstein and Dannon, 2015).

### ***5.5 Dimorphisme sexuel en condition saine dans les processus de prise de décision***

La plupart des recherches citées jusqu'à présent dans ce manuscrit, ont été effectuées chez des individus mâles (humains ou animaux). Or il existe des différences de comportement liées au sexe, et des dimorphismes sexuels dans l'organisation du SNC et la physiologie (Ambrase et al., 2021; Hernandez et al., 2020; Orsini et al., 2021) impliqués dans les processus de prise de décision (e.g., McCarthy et al., 2012). Par exemple, chez l'humain, des asymétries fonctionnelles liées au sexe ont été mises en évidence dans le PFC ventromédian lors de tâches

de prise de décision, malgré des performances finales équivalentes (voir Sutterer et al., 2015). Ainsi, le système dopaminergique modulant le fonctionnement du PFC et de la BLA et impliqué dans les processus de prise de décision est sexuellement dysmorphique (**Georgiou et al., 2018; Kritzer and Creutz, 2008**). Par exemple, des manipulations pharmacologiques ciblant les systèmes dopaminergique et de réponse au stress influencent différemment la prise de décision en fonction du sexe : alors que le blocage des récepteurs D2 affecte les mâles négativement dans leur prise de décision, c'est l'activation de ces mêmes récepteurs qui affecte négativement les femelles (**Georgiou et al., 2018**).

#### *a. Dans la prise de décision en condition d'incertitude ou de risque*

Chez l'Homme, les études sur l'effet du sexe dans la prise de décision risquée et/ou en situation d'ambiguïté donnent des résultats disparates (**Borghans et al., 2009; Charness and Gneezy, 2012; Deakin et al., 2004; Gardner and Steinberg, 2005; Lee et al., 2009; Van den Bos et al., 2013b**). Cette hétérogénéité des résultats se retrouve également dans les études pré-cliniques.

L'une des premières études sur les différences de sexe dans la prise de décision en condition d'incertitude ou de risque chez l'animal, a été réalisée chez le rat par Van den Bos *et al.* (2012) dans une tâche de rIGT. Cette étude montre que les proportions de choix avantageux et désavantageux étaient équivalentes à la fin de la tâche entre les sexes. Cependant, les mâles ont développé plus rapidement une préférence pour le choix avantageux que les femelles. En effet, la stratégie utilisée dans chaque sexe pour déterminer le choix le plus adaptatif et avantageux était différente : les mâles préféraient collecter des informations globales sur les options de choix, et les femelles investiguaient en détail chaque option. Les résultats étant comparables à ceux trouvés dans les études cliniques, cette étude présente une validité translationnelle avec l'Homme (**Van den Bos et al., 2013a, 2013b, 2009**).

Utilisant une tâche de rGT similaire, une autre équipe a décrit des résultats différents (**Georgiou et al., 2018**), pouvant être liés à la différence de pénalité utilisée (**Orsini et al., 2022b**). En effet, les femelles identifiaient l'option optimale dès la première séance, tandis que les mâles mettaient plus de temps, montrant une amélioration progressive (**Georgiou et al., 2018**). De plus, une autre étude a souligné une préférence plus rapide pour l'option avantageuse chez les femelles par rapport aux mâles dans une tâche comparable de rGT (**Peak**

et al., 2015). Ainsi, bien que les tâches soient similaires, des variations minimales des paramètres du rGT peuvent occasionner des résultats distincts. Dans le RDT, qui met en œuvre une autre forme de pénalité (chocs électriques), les mâles sont plus enclins que les femelles à choisir l'option risquée (Orsini et al., 2016), et les femelles mettent plus de temps avant d'effectuer un choix risqué (Chowdhury et al., 2019; Orsini et al., 2016). Différentes études ont conclu que les femelles étaient plus sensibles à la punition dans le cas de chocs électriques (Chowdhury et al., 2019; Liley et al., 2019; Orsini et al., 2016), allant jusqu'à préférer réduire leur consommation que de s'exposer au risque d'une punition (Pellman et al., 2017).

Les différences liées au sexe observées dans la prise de risque dans les comportements appétitifs peuvent, entre autres, être expliquées par des hypothèses évolutivo-développementales. En effet, les objectifs reproductifs et de survie diffèrent entre mâles et femelles (Ellis et al., 2009; Jolles et al., 2015; Kodric-Brown Astrid and H. Brown James, 1987; West-Eberhard, 2014). Dans ce cadre, la prise de risque présente plus de bénéfices pour les mâles (accès aux partenaires potentielles) car ils accordent plus d'efforts orientés vers la reproduction. À l'inverse, les femelles évitent les décisions risquées car la pérennité de leur progéniture dépend de leur propre survie.

### ***b. Dans la prise de décision impulsive***

Une étude a mis en évidence un niveau plus élevé de contrôle de soi (*self-control*) chez les femmes, indépendamment de l'âge (Hayslett-Mccall and Bernard, 2002). Mischel et Underwood (1974) ont été les premiers à mettre en évidence un tel effet du sexe chez des enfants en bas âge. Dans leur paradigme de DD, les filles pouvaient attendre de plus longues périodes que les garçons en échange d'une plus grande récompense différée. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse compilant 33 études sur la gratification différée (Silverman, 2003). Cependant, d'autres études ont mis en évidence que les filles dévaluent la récompense de façon plus importante que les garçons (Beck and Triplett, 2009; Reynolds et al., 2006). Une méta-analyse portée par Cross et al. (2011) a soutenu que l'effet du sexe sur l'impulsivité était minime et se rapportait plus à la recherche de sensations fortes. Cependant, une revue de la littérature a mis en évidence que les résultats contradictoires, trouvés dans les études de l'effet du sexe sur l'impulsivité de choix et l'impulsivité d'action, pouvaient se

rapporter à la variabilité inter-individuelle et à la diversité des protocoles utilisés (**Weafer and de Wit, 2014**).

Jusqu'à présent, peu d'études précliniques se sont intéressées à l'effet du sexe sur la prise de décision impulsive. Chez le rongeur, dans une tâche de DD, les femelles ont montré une préférence pour la petite gratification immédiate, plus particulièrement marquée lors que les probabilités d'obtenir une récompense après un délai d'attente étaient faibles (**Islas-Preciado et al., 2020**). Les auteurs ont conclu à une aversion au risque avec une plus grande sensibilité à la perte, soulignée par une plus grande proportion de *lose-shift*, c'est-à-dire de changement de choix après un essai perdant.

### **5.6 Effet du stress chronique sur la prise de décision**

Les processus de prise de décision peuvent être altérés dans certaines conditions neuropsychiatriques, affectant alors la capacité à faire des choix efficaces et adaptatifs. Les paragraphes suivants présentent des évidences expérimentales de l'influence du stress chronique sur différentes étapes clés de la prise de décision, telles qu'identifiées dans le modèle séquentiel présenté précédemment (**Figure 4**). En condition de stress chronique, peu d'études se sont intéressées aux différences de sexes sur la prise de décision, c'est pourquoi ces informations seront directement intégrées à chaque partie lorsqu'elles sont disponibles.

#### **a. Effet du stress chronique sur l'évaluation des choix/résultats : focus sur l'anhédonie et l'apathie**

Un symptôme sous-jacent courant des TDM est la diminution de l'attribution d'une valence positive à des stimuli normalement gratifiants, aussi appelée anhédonie, ainsi qu'une vision générale négative de la vie (**Eshel and Roiser, 2010; Foti et al., 2014**). Ce biais négatif dans le traitement de la récompense s'accompagne d'anomalies de la connectivité striatale chez l'adolescent humain et est prédictif de l'apparition d'une dépression (**Morgan et al., 2013; Pan et al., 2017; Stringaris et al., 2015**). Cette activité atténuée du striatum lors de la rétroaction de la récompense chez le patient dépressif, se localise principalement au niveau du noyau caudé, du putamen et du globus pallidus, affectant ainsi le renforcement des actions (**Keren et al., 2018**). Ainsi, l'anhédonie peut avoir des implications cognitives en affectant la façon dont une personne perçoit et traite des informations concernant des expériences

positives. En perturbant les processus associés à la motivation et l'évaluation des récompenses, elle peut conduire à une évaluation réduite des options disponibles et donc influencer la prise de décision et la réactivité face au choix. L'apathie est un état caractérisé par une diminution significative de l'intérêt, de la motivation ou de l'énergie pour s'engager dans des activités généralement considérées comme plaisantes ou stimulantes. L'anticipation de la récompense englobe une excitation motivationnelle temporaire, l'évaluation de l'effort nécessaire pour obtenir une récompense, ainsi qu'une motivation plus générale. Ces processus sont, entre autres, associés à l'appréciation hédonique. Il est à noter qu'en conditions physiologiques, ces processus peuvent entraîner une variabilité interindividuelle dans l'expression des comportements dirigés vers un objectif (**Cabeza et al., 2021a; Fitoussi et al., 2018; Pittaras et al., 2016; Rivalan et al., 2009**). L'adaptation des comportements à de nouvelles situations est essentielle pour moduler les actions de manière efficace dans des environnements dynamiques. Des déficits dans ces mécanismes peuvent significativement limiter la capacité d'apprentissage des individus et affecter la qualité de leurs décisions (**Cabeza et al., 2021a**).

Des comportements assimilables à de l'anhédonie et à de l'apathie peuvent être identifiés dans certains modèles animaux de stress chronique. Ainsi, par exemple, une réduction de la consommation de nourriture et d'eau ainsi qu'une diminution de la préférence pour les goûts sucrés ont été décrites dans des modèles d'impuissance acquise, altérant les performances dans des tâches où il y a une motivation alimentaire (**Silveira and Joca, 2023**). Les rats bulbectomisés présentent également de l'anhédonie (**Roche and Kelly, 2023**). Certaines études montrent des déficits de consommation dans les tests de préférence pour le sucrose qui suggèrent une anhédonie chez les souris traitées chroniquement à la CORT (**Gourley et al., 2008**). Ceci peut engendrer une altération de la formation de contingences action-résultats, et donc un retard dans l'atteinte des critères d'acquisition dans des tâches comportementales (**Dieterich et al., 2019; Olausson et al., 2013**). Les souris soumises au traitement chronique CORT présentent ainsi une baisse significative de leur motivation à obtenir un gain dans les tâches comportementales et ont un traitement des récompenses instrumentales atténuées (**Dieterich et al., 2019**). D'autres études soulignent cette diminution de la recherche de récompense, ou réponse instrumentale, dans ce modèle (**Barfield and Gourley, 2019; Gourley et al., 2012**). Dans une étude récente, il a été montré que l'exposition

chronique aux GC a des influences néfastes complexes sur les composantes motivationnelles sous-jacentes aux comportements orientés vers un but, en particulier sur les aspects appétitifs et consommatoires liés à la valorisation de l'effort et de la récompense (**Cabeza et al., 2021a**).

Des effets du sexe sur l'anhédonie ont été mis en évidence. Le stress sporadique sévère ou le stress chronique léger, induits pendant la période allant de l'enfance à l'adolescence, produisent de l'anhédonie uniquement chez les rates adultes (**Pohl et al., 2007**). Une autre étude a mis en évidence que l'anhédonie, mesurée par la préférence au sucrose, était plus marquée chez les mâles dans un modèle UCMS (**Dalla et al., 2005**). Cependant, d'autres études ne montrent aucune différence d'anhédonie entre les sexes dans ce modèle (**Dunčko et al., 2001; Grippo et al., 2005**).

#### *b. Effet du stress chronique sur la mémoire et l'apprentissage*

Les rongeurs adultes exposés à un stress durant leur développement (ressources limitées) présentent une réduction de la mémoire spatiale dans les tests du labyrinthe aquatique de Morris et de reconnaissance du nouvel objet (**Lapp and Champagne, 2023**). Des perturbations de différents systèmes de neurotransmetteurs dans les régions corticales et limbiques du cerveau, ainsi qu'une neuroplasticité altérée se retrouvent dans le modèle d'impuissance acquise (**Silveira and Joca, 2023**). De plus, les rats bulbectomisés présentent des déficits d'apprentissage et de mémoire (**Roche and Kelly, 2023**). Enfin, l'exposition cumulative à des concentrations plasmatiques élevées de GC a un impact néfaste sur les structures et fonctions hippocampiques avec une atrophie hippocampique et des déficits de mémoire (**Cabeza et al., 2020; Landfield et al., 1981, 1978; Sapolsky et al., 1986**). Chez les souris mâles C57BL6/NTac, l'administration chronique de CORT induit une diminution de la prolifération cellulaire hippocampique (**David et al., 2009; Rainer et al., 2012**), alors que chez les femelles, cette administration ne montre aucune variation dans les différentes étapes de la neurogenèse hippocampique (**Mekiri et al., 2017**). Cependant, des effets du traitement chronique CORT sur la cognition ont été retrouvés chez les deux sexes par des mécanismes divergents (**Holloway et al., 2023**). De cette façon, les souris présentaient une altération de la motivation à obtenir un gain. Chez les souris mâles, le traitement par CORT altérait la fonction du transporteur de DA dans le DMS. Chez les souris femelles, bien que la fonction du même transporteur ne soit pas altérée, le traitement CORT a diminué les niveaux de DA dans le DMS.

Si le stress joue un rôle crucial dans la modulation des capacités d'apprentissage et de mémoire, ses effets varient entre les sexes. Soumis à un stress aigu ou chronique, les mâles montrent souvent des performances altérées dans des tâches de mémoire spatiale, tandis que les femelles tendent à améliorer leurs performances (Luine et al., 2017). Plusieurs auteurs ont souligné que ces altérations pourraient être compensées par une bascule, médiée par les MR, vers le système d'apprentissage des habitudes, impactant alors la flexibilité chez les mâles (Daskalakis et al., 2022; de Kloet and Joëls, 2024).

*c. Effet du stress chronique sur la prise de décision orientée vers un but et le système des habitudes*

Le stress chronique et une exposition excessive aux GC peuvent altérer la structure et la fonction de l'hippocampe, une région cérébrale essentielle pour la prise de décision dirigée par un but et la mémoire spatiale et épisodique (McEwen, 2007). En effet, les GC peuvent affecter la consolidation et la récupération de la mémoire, via leurs effets sur la plasticité synaptique et l'expression de différents gènes, biaisant ainsi le processus vers l'apprentissage d'habitudes (de Kloet et al., 1998). De même, l'altération de l'hippocampe peut entraîner une diminution de la flexibilité cognitive, rendant plus difficile l'adaptation de la stratégie comportementale en fonction des changements dans le contexte ou la valeur de la récompense (Dias-Ferreira et al., 2009; Schwabe et al., 2011). Cela se manifeste par une plus grande rigidité comportementale et une moindre capacité à prendre des décisions flexibles. Le stress chronique peut perturber l'interaction entre l'hippocampe et le striatum, affectant l'équilibre entre la prise de décision dirigée vers un but et l'apprentissage d'habitudes (Poldrack and Packard, 2003).

La dévaluation de la réponse instrumentale, via des tests de dévaluation de conséquences ou de dégradation de contingences, permet de tester si le comportement est contrôlé par un mécanisme dirigé vers un objectif (action-résultat) ou par le système des habitudes (stimulus-réponse) (Dieterich et al., 2019; Fresno et al., 2019; Parkes et al., 2018; Parkes and Balleine, 2013). Le maintien de la réponse chez les animaux CORT indique un comportement contrôlé par le système des habitudes, par opposition aux animaux contrôlés qui présentent une réponse contrôlée par un objectif (Dieterich et al., 2019). D'autres études ont mis en évidence des stratégies de prise de décision biaisées vers un comportement habituel au détriment de l'action dirigée vers un objectif dans le modèle CORT (Barfield and

**Gourley, 2019; Gourley et al., 2012**). Dans un modèle de stress social chronique, un résultat similaire est trouvé (Dias-Ferreira et al., 2009). Il a également été mis en évidence qu'un stress précoce ou un stress prénatal augmentaient l'utilisation de l'apprentissage des habitudes dépendant du DLS (**Gordon et al., 2020; Patterson et al., 2019, 2013**). L'activité du DLS peut être augmentée durant un stress, favorisant l'apprentissage des habitudes (**Packard and Goodman, 2013**).

Ceci pourrait expliquer pourquoi le stress chronique est associé à une diminution de la flexibilité comportementale et une augmentation des comportements rigides et routiniers.

#### *d. Effet du stress chronique sur la prise de risque et la prise de décision impulsive*

De nombreuses études cliniques (**Anestis et al., 2007; Hatzinger et al., 2007; Tice et al., 2001; Verdejo-García et al., 2007**) et précliniques (**Barkley, 1997; Greco and Carli, 2006; Westergaard et al., 2003**) ont montré que la détresse accrue et la chronicité du stress augmentent le risque de comportements inadaptés, tout comme les stress psychologique ou physique ont des liens avec la perte de l'inhibition comportementale avec accentuation des traits impulsifs. Dans une étude chez le rat adolescent mâle, l'impulsivité de choix a été augmentée par le traitement chronique à la CORT, simultanément à une diminution de l'impulsivité motrice (**Torregrossa et al., 2012**).

Une étude récente a mis en évidence que l'exposition chronique à la CORT entrave la prise de décision optimale en situation d'incertitude chez les souris dans une tâche de mGT, en impactant la signalisation GR et CRF dans le PFCm (**Cabeza et al., 2021b**).

# HYPOTHESES ET OBJECTIFS

## I. HYPOTHESES

L'utilisation d'un modèle animal fiable et adapté est indispensable pour étudier la physiopathologie des troubles neuropsychiatriques associés au stress chronique, mais également pour mieux comprendre les mécanismes de prise de décision et leurs perturbations. Il est donc indispensable de choisir un modèle dans lequel un phénotype d'anxiété-dépression peut être induit afin d'observer les conséquences d'un stress chronique sur les processus de prise de décision. Bien que les modèles de stress incontrôlable aient l'avantage de permettre le développement d'un tel phénotype avec une validité d'apparence satisfaisante, ils nécessitent d'inclure un grand nombre d'animaux afin de compenser l'exclusion des animaux présentant une résilience au stress. De plus, ils sont difficilement applicables en parallèle de tests comportementaux. Parmi les modèles pharmacologiques, le modèle CORT par administration chronique et exogène de GC présente une validité d'apparence modérée mais de bonnes validités prédictive et théorique (**David et al., 2009; Gourley and Taylor, 2009a**). Il est facile à mettre en place et robuste, et il permet l'induction d'un phénotype d'anxiété-dépression chez plus de 90% des animaux (**David et al., 2009; Rainer et al., 2012; Samuels and Hen, 2011**), tout en permettant la mise en œuvre de tests comportementaux durant le traitement pharmacologique. Toutes ces raisons nous ont donc fait choisir ce modèle en particulier pour nos études.

Dans l'introduction nous avons vu que le stress chronique entraînait des conséquences défavorables sur les différents processus de prise de décision. Les recherches chez l'animal, en particulier en neurosciences (**Beery and Zucker, 2011**), ont longtemps privilégié l'utilisation des mâles dans la recherche, lorsque le sexe était spécifié dans les études (voir : Zucker & Beery, 2010). La majorité des études chez l'animal datant d'avant 1993 ont été réalisées chez des mâles (**Alshammari, 2021**). Les mesures chez les femelles sont souvent considérées comme intrinsèquement plus variables que pour les mâles en raison du cycle hormonal de reproduction, compliquant l'interprétation des résultats. Pourtant, la variabilité observée chez les femelles a pu être démontrée comme comparable à celle observée chez les mâles (**Mogil and Chanda, 2005**). Un équilibre dans l'utilisation des deux sexes semble nécessaire pour améliorer la pertinence des résultats et leur représentativité (**Zucker and Beery, 2010**). En effet, les pathologies humaines affectent souvent différemment les hommes et les femmes,

avec des différences également concernant la sensibilité aux traitements. Ainsi, comme évoqué précédemment, le sexe est un prédicteur relativement fort du risque de développer des troubles dépressifs et anxieux (McCarthy et al., 2012). La prévalence des troubles de l'humeur, de la dépression et de l'anxiété est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (Riecher-Rössler, 2017). De cette façon, l'utilisation uniquement de mâles ne permet pas d'appliquer les conclusions à l'entièreté des populations.

## II. OBJECTIFS

L'objectif général de mon travail de thèse est d'explorer, au travers du modèle CORT chez la souris, l'impact du stress chronique sur plusieurs processus de la prise de décision, en tenant compte en grande partie de l'influence du sexe et de la durée du traitement (*Matériels et Méthodes communs à tous les chapitres - Tableau 1*). Plus précisément, mon travail s'est articulé autour de trois grands axes de travail présentés ci-dessous.

### **I - Etude de l'incidence d'un traitement court et long aux glucocorticoïdes sur la prise de décision et la prise de risque dans une tâche de pari en chambre opérante**

Dans un premier temps, notre attention s'est portée sur l'impact du traitement CORT sur les performances de prise de décision en situation d'incertitude et de risque chez les souris femelles adultes, et comment ces effets varient en fonction d'un traitement CORT court ou long.

### **II - Etude de l'effet du sexe et de l'incidence d'un traitement chronique aux glucocorticoïdes sur la prise de risque et les comportements d'approche et d'évitement**

Dans un second temps, nous avons étudié l'influence du stress chronique sur les comportements adaptatifs d'approche et d'évitement et de prise de risque chez les souris mâles et femelles adultes, en tenant compte des effets de la durée du traitement CORT et de l'influence des différents tests comportementaux réalisés en amont.

**III - Etude de l'effet d'un traitement chronique aux glucocorticoïdes sur les processus d'apprentissages dépendant de l'hippocampe et/ou du striatum dorsal chez les mâles**

La suite de ce travail a porté sur l'étude de l'effet du traitement CORT sur la mémoire et les processus d'apprentissage dépendants de l'hippocampe ou du striatum dorsal chez les souris mâles adultes.

**IV - Etude de l'incidence neurobiologique d'un traitement aux glucocorticoïdes sur l'Apprentissage de la réponse et l'apprentissage spatial chez les mâles**

Une étude préliminaire par marquages immunohistochimiques c-Fos et FosB vient compléter la partie III. Le but a été d'étudier l'activation aiguë ou le recrutement chronique du DLS et DMS, ainsi que des régions CA1 et CA3 de l'hippocampe pendant la tâche de PL.

De plus, tout au long de ces travaux, les effets du stress chronique sur les aspects hédoniques et motivationnels ont été étudiés chez les deux sexes.

Enfin, une mise en perspective de l'ensemble de ce travail est présentée sous forme de discussion générale.

**MATERIELS ET METHODES**  
**COMMUNS A TOUS LES CHAPITRES**

## I. ANIMAUX

Deux cent quarante-six souris mâles et 40 femelles C57BL/6JRj (Ets Janvier Labs, Saint-Berthevin, France), âgées de 6 à 8 semaines au début des expériences ont été utilisées dans les différentes études décrites dans cette thèse. La différence d'effectif entre les mâles et les femelles s'explique par des ajustements méthodologiques et expérimentales. Certaines expériences ont dû être répétées chez les mâles, pour intégrer des analyses neurobiologiques supplémentaires comme l'immunohistochimie c-Fos, mais aussi à cause d'interruptions des expérimentations par la pandémie de COVID-19. De plus, bien que certaines données ne soient pas exploitables pour l'analyse principale, des tâches à essai unique comme le test d'évitement du vide (CAR) et le test de consommation inhibée par la nouveauté (NSF) ont pu être valorisés. Par ailleurs, certaines expériences, telles qu'une collaboration externe portant sur l'analyse volumétrique des structures cérébrales, ou la tâche de *Schedule-Induced Polydipsia*, ont été réalisées uniquement chez les mâles et, bien que leurs résultats ne figurent pas dans ce manuscrit, les données issues du CAR mené par ces animaux sont incluses dans le présent manuscrit.

A leur arrivée dans l'animalerie (établissement utilisateur EU0367), les souris adultes ont bénéficié d'une semaine d'acclimatation sans manipulation en étant directement placées par lot de 4 à 5 individus de même sexe dans des cages d'élevage standards (530 cm<sup>2</sup>, 1284L Eurostandard Type II L, *Techniplast*, France) et maintenues dans un cycle d'alternance jour (12h) / nuit (12h), à une température constante de 22 ± 2°C et une humidité contrôlée de 55 ± 10%. Les animaux ont été nourris (Kliga Nafag 3430PMS10, *Serlab*, CH-4303 Kaiserau, Allemagne) et abreuvés (eau du réseau) *ad libitum* jusqu'à l'introduction d'un protocole de restriction alimentaire en continu (RA) une semaine avant le début des évaluations comportementales où ils ont été maintenus entre 80% et 90% de leur masse de consigne. La progression des poids des souris peut être retrouvée en **Annexe (Figure 34)**. Les souris ont été pesées et manipulées deux fois par semaine, puis quotidiennement dès la mise en place de la RA, jusqu'à la fin des expériences, afin de réduire les effets stressants de leur manipulation et de contrôler leur poids. Tous les efforts ont été mis en œuvre afin de minimiser le nombre d'animaux utilisés ainsi que leur souffrance pendant les expérimentations, en accord avec la Directive du Conseil Européen du 22 Septembre 2010 (2010/63/UE). Les protocoles ont été

validés par le Comité d’Ethique Bisontin en Expérimentation Animale et autorisés par le ministère (CEBEA-58 ; n° d’agrément : A-25-056-2 et protocoles n°2015-004- EH-12PR/2017-001-PYR-9PR).

## II. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Afin d’augmenter les concentrations circulantes de GC mimant les conséquences d’un stress prolongé et pouvant entraîner, chez l’animal, l’apparition d’un phénotype d’anxiété-dépression (**Ardayfio and Kim, 2006; Darcet et al., 2014; David et al., 2009; Gourley and Taylor, 2009a; Marks et al., 2009; Murray et al., 2008; Siopi et al., 2016; Zhao et al., 2008**), les groupes expérimentaux ont été soumis à un traitement chronique *per os* à la CORT pendant plusieurs semaines (condition pathologique - CORT) (corticostérone : 4-Pregnen-11b, 21-Diol-3, 20-Dione, 21-Hemisuccinate ; Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France). La solution CORT a été préparée en dissolvant la CORT (35µg/mL) dans 0.45% de solution véhicule (20% d’hydroxypropyl-β-cyclodextrin -BCD ; Roquette GmbH, France). Les animaux avaient un accès *ad libitum* au traitement, administré dans des biberons opaques, en raison de son caractère photosensible, et renouvelé deux fois par semaine. Les animaux témoins (condition physiologique - VEH) avaient un accès aux biberons ne contenant que la solution véhicule. Le protocole du traitement est le même que celui déjà publié par notre équipe et d’autres avant nous (**Cabeza et al., 2021b, 2021a; Darcet et al., 2014; David et al., 2009; Le Dantec et al., 2014; Ramadan et al., 2022; Siopi et al., 2016**). La prise hydrique a été enregistrée (données non montrées). Les souris ont bu en moyenne 3 à 4 ml par jour, ce qui équivaut à 5 mg/kg/jour pour un animal de 25g.

## III. CARACTERISATION PHENOTYPIQUE

Les différents tests comportementaux ont été réalisés dès le début de la 5<sup>ème</sup> semaine de traitement, lorsque le phénotype d’anxiété-dépression a été établi (sauf mention contraire). L’ensemble des expériences a été réalisé pendant la phase lumineuse du cycle (à partir de 9 heures) dans des salles dédiées aux études comportementales. Les procédures d’évaluation sensorimotrice, émotionnelle et cognitive ont été réalisées avec une luminosité adaptée pour chaque expérimentation. Avant chaque session expérimentale, les souris suivaient une

période d'acclimatation d'approximativement 20 minutes à la salle de comportement, dans leur cage d'hébergement.

L'aspect et la qualité du pelage dépendent non seulement des paramètres physiologiques tels que l'état du derme ou l'hydratation des souris, mais aussi du comportement de toilettage et des interactions entre individus. Evaluer l'état du pelage présente une valeur prédictive qui réside dans la haute sensibilité au stress, chez les rongeurs, du comportement de toilettage (**Kalueff and Tuohimaa, 2004; Nollet et al., 2013**). En effet, l'état du pelage (*Fur Coat State* ; FCS) de l'animal dépend de la fréquence et de l'étendue de ce type de comportement. Ainsi, sa détérioration a été interprétée éthologiquement comme résultant d'un dérèglement du comportement autodirigé et pourrait contribuer à modéliser certains symptômes rappelant une négligence de l'hygiène et du soin associé à la dépression (**Nollet et al., 2013; Pérez, 2011**) ou, à l'inverse, des compulsifs spécifiques chez l'Homme (comportements répétitifs axés sur le corps ou des habitudes de toilettage tels que trichotillomanie ou dermatillomanie (**Welch et al., 2007**)). Physiologiquement, la dégradation du pelage associée au traitement CORT pourrait aussi résulter d'effets pharmacologiques indésirables au niveau dermatologique (**Verbruggen et al., 1981**) et représenter un paramètre "sentinelle", indicateur de l'action pharmacologique de la CORT. En effet, en dermatologie, les GC sont largement utilisés en traitement topique des maladies inflammatoires de la peau. Cependant, leur utilisation à long terme, que ce soit de manière topique ou systémique, est associée à des effets secondaires courants, tels que l'atrophie cutanée, la perturbation de la fonction de la barrière cutanée et la dermatite.

Le FCS a été évalué visuellement de façon hebdomadaire, sur sept régions corporelles (tête, cou, dos, abdomen, pattes avant et arrières et queue). Chaque région a reçu un score entre 0 et 1 selon l'état du pelage : un score de 0 lorsqu'il est en bon état (lisse, brillant, uniforme), un score de 0,5 lorsqu'il est dégradé de façon modérée (quelques tâches, légèrement ébouriffé), et un score de 1 pour un pelage en mauvais état (sale, ébouriffé, non uniforme). Le score global du FCS pour chaque souris (compris entre 0 et 7) a été obtenu par l'addition des scores des différentes régions.

## IV. RECAPITULATIFS DES TESTS UTILISES

**Tableau 1 - Récapitulatif des tests comportementaux, des paramètres et de la neurobiologie évalués, de leurs implications dans l'évaluation des dimensions récapitulant un phénotype d'anxiété-dépression et/ou des processus de prise de décisions, de leurs implications et répercussions, de la présence ou non d'une évaluation de l'effet du sexe, ainsi que dans quelle(s) partie(s) des résultats de cette thèse ils sont traités.**

Evaluation de l'état du pelage (FCS) ; Test de consommation inhibé par la nouveauté (NSF) ; Test d'évitement du vide (CAR) ; Tâche de pari en chambre opérante (mGT) ; Test de la nage forcée (FST) ; Tâche d'apprentissage moteur (Rotarod) ; Test d'apprentissage de la réponse (RL) ; Test d'apprentissage spatial (PL). \* Nombre de semaines de traitement effectives au moment de la (dernière) session de test.

Partie des résultats	Test	Phénotype d'anxiété-dépression	Processus de Prise de Décision	Paramètres Évalués	Implications et Répercussions	Sexe	Durée du traitement *
I ; (II)	FCS	Effet pharmacologique de la CORT ; Indicateur du comportement auto-dirigé		Etat général du pelage	Efficacité du traitement CORT	♀	0 à 8
III						♂	0 à 10
II ; (I)	NSF	Stratégie adaptative : comportement d'approche- évitement	Prise de risque	Latence de consommation	Gestion du conflit alimentaire vs évitement	♂+♀	1 et 4
					Hyponéophagie		
II ; (I ; III)	CAR	Stratégie adaptative : comportement d'approche- évitement	Prise de risque, Impulsivité	Latence de chute	Evaluation des risques ; Gestion du conflit fuite vs risque	♂	4-5 ; 7-8
						♀	2-3
I	mGT	Hédonicité, motivation		Proportions de consommation	Exploration- exploitation de la tâche	♀	5 et 8
		Prise de décision en condition d'incertitude ou de risque	Netscore				
			Win-stay ; Lose-shift				
				Modélisation des choix			
III	FST	Stratégie adaptative		Durée d'immobilité ; Latence avant immobilité ; Nombre de séquences d'immobilité	Stratégie adaptatives actives ou passives	♂	5
	Rotarod		Apprentissage striatum dépendant	Latence de chute	Intégrité fonctionnelle du striatum dorsal		6
		Apprentissage psychomoteur			Coordination motrice		
	RL	Hédonicité, motivation		Proportions de consommation ; Données chronométriques			10
			Apprentissage des habitudes striatum dépendant	Proportion de choix corrects	Apprentissage des associations actions-résultats ; Intégrité du striatum dorsal		
	PL	Hédonicité, motivation		Proportions de consommation ; Données chronométriques			10
		Mémoire ; Prise de décision dirigée vers un but vs apprentissage des habitudes striatum dépendant	Comptage cellulaire (c-Fos ; FosB)	Activation des régions CA1 et CA3 de l'hippocampe, et du DLS / DMS			
			Probe-trials	Basculement des stratégies ; Evaluation du type d'apprentissage			
				Proportions de choix corrects	Apprentissage des associations actions-résultats ; Influence des indices spatiaux		

## V. ANALYSES STATISTIQUES DES DONNEES

Les données, présentées sous forme de moyennes et les barres d'erreur indiquant leur erreur standard ( $\pm$  SEM), ont été analysées à l'aide des logiciels STATISTICA 8.0 [StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA] et Prism 9.5.0 [GraphPad Software, Boston, Massachusetts, USA]. Les illustrations graphiques des résultats ont été réalisées avec le logiciel Prism 9.5.0. Les différences entre les groupes et les conditions expérimentales ont été considérées comme statistiquement significatives si  $p < 0.05$  (\*),  $p < 0.01$  (\*\*),  $p < 0.001$  (\*\*\*) ou  $p < 0.0001$  (\*\*\*\*), ou présentant une tendance si  $0.05 < p < 0.1$ .

La normalité de la distribution des données a été vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. L'égalité des variances a été vérifiée à l'aide du test de Levene. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées en utilisant des analyses de variance (ANOVA), avec des facteurs intra-sujets et inter-sujets selon le design de l'étude. Les tailles d'effet ont été rapportées sous forme d'éta carré partiel ( $\rho\eta^2$ ) pour fournir une indication de l'ampleur des effets observés. Des analyses post hoc de Duncan ont été effectuées pour examiner les différences spécifiques entre les groupes lorsque des résultats significatifs ont été observés dans les ANOVA. Des corrélations de Pearson ont été calculées pour évaluer les relations.

Dans les cas où les données ne respectaient pas les conditions d'utilisation d'analyses paramétriques, des tests non paramétriques appropriés, tels que les tests de Wilcoxon (Wilc), Mann-Whitney (UMW), Friedman (Fr) ou Gehan-Breslow-Wilcoxon (GBW) ont été appliqués.

Les corrélations entre les variables des différents tests comportementaux ont été calculées à l'aide du test de Spearman (**Hauke and Kossowski, 2011**). Contrairement au coefficient de Pearson, qui mesure la force de la corrélation linéaire, le coefficient de Spearman mesure la monotonie de la relation, c'est-à-dire l'association systématique (croissante ou décroissante) entre les variables, quelle que soit la forme de cette relation. De plus, l'utilisation des rangs rend le coefficient de Spearman moins sensible aux valeurs aberrantes et plus robuste à la non-normalité des données. Si les corrélations de Spearman entre les variables sont statistiquement significatives ( $p < 0.05$ ), leur force peut varier. En l'absence de consensus universel sur les seuils de force de corrélation (faible, modérée, forte) (**Akoglu, 2018**), l'intensité des corrélations ( $r$ ) a été classée comme forte ( $|r| > 0,8$ ), modérée ( $0,4 \leq |r|$

< 0,8), ou faible ( $|r| < 0,4$ ). La corrélation exprime uniquement une association entre les variables, mais ne permet pas d'inférer une relation de cause à effet. Il peut exister une troisième variable (ou plusieurs) non mesurée qui influence les deux variables considérées, créant une corrélation sans qu'il y ait un lien direct causal (**Akoglu, 2018; Schober and Schwarte, 2018**).

# RESULTATS

## I. ÉTUDE DE L'INCIDENCE D'UN TRAITEMENT COURT ET LONG AUX GLUCOCORTICOÏDES SUR LA PRISE DE DECISION ET LA PRISE DE RISQUE DANS UNE TACHE DE PARI EN CHAMBRE OPERANTE CHEZ LES FEMELLES

### ARTICLE: Cumulative effect of stress on decisional exploration-to-exploitation switch assessed through a gambling task in female mice

Stéphanie CRAMOISY, Lidia CABEZA, Bahrie RAMADAN, Christophe HOUDAYER, Emmanuel HAFFEN, David BELIN, Yvan PETERSCHMITT, Fanchon BOURASSET

Article publié dans *Brain Research* (Manuscrit N° BRAINRES-D-24-02004)

**Question posée :** Quel est l'impact du traitement CORT sur les performances de prise de décision en situation d'incertitude et de risque chez les femelles, et comment ces effets varient en fonction d'un traitement CORT de courte ou longue durée ?

**Résumé de l'étude :** La survie et le bien-être dépendent de la capacité d'un organisme à évaluer les options, en pesant les coûts et les bénéfices pour prendre des décisions adaptatives. Il a été démontré depuis longtemps que le stress influence la cognition et le comportement lié à la récompense, dont la nature dépend du type et de la durée du stress, ainsi que des interactions génotype-environnement. Cependant, la manière dont le stress influence la prise de décision chez les femelles n'a pas été complètement élucidée. Ici, nous avons développé une nouvelle tâche de mGT pour évaluer la prise de décision en situation d'incertitude et de risque. Des souris femelles adultes C57BL/6JRj traitées à la CORT pendant 5 ou 8 semaines ont atteint des performances finales similaires dans la mGT par rapport aux souris contrôles traitées par le véhicule. Tous les groupes ont eu tendance à apprendre à maximiser le gain au fur et à mesure de la progression de la tâche. Nos résultats ont révélé que la cinétique des choix individuels est affectée par une exposition chronique à la CORT, montrant une sensibilité accrue aux pénalités chez les souris femelles. Ces résultats confirment la pertinence de notre nouvelle mGT pour évaluer la prise de décision en situation d'incertitude et de risque et sont en accord avec les publications précédents sur l'effet d'un traitement chronique à la CORT sur la prise de décision chez les souris mâles. Par conséquent,

cette étude fournit de nouvelles informations sur l'influence du sexe et du stress sur la prise de décision.

### Contributions personnelles :

Dans cette étude :

- J'ai effectué le suivi et le soin intégral des animaux ainsi que la préparation et l'administration du traitement chronique à la CORT.
- J'ai élaboré le protocole de mGT en collaboration avec la Dre. Lidia Cabeza Alvarez et j'ai codé l'entièreté des programmes pour les chambres opérantes.
- J'ai fait passer l'ensemble des tests comportementaux (CAR, NSF, mGT) aux animaux et évalué le cycle œstral.
- J'ai analysé les résultats obtenus à l'exception des modélisations de type pharmacodynamiques réalisées par la Pre. Fanchon Bourasset, dont j'ai appris leur réalisation à posteriori.
- J'ai participé activement à la rédaction et révision de l'article.

## 1. Article



Contents lists available at ScienceDirect

Brain Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/brainres](http://www.elsevier.com/locate/brainres)

Research paper

## Cumulative effect of stress on decisional exploration-to-exploitation switch assessed through a gambling task in female mice

Stéphanie Cramoisy<sup>a,1,\*</sup>, Lidia Cabeza<sup>a,1,\*</sup>, Bahrie Ramadan<sup>a</sup>, Christophe Houdayer<sup>a</sup>, Emmanuel Haffen<sup>b</sup>, David Belin<sup>c</sup>, Yvan Peterschmitt<sup>a,2</sup>, Fanchon Bourasset<sup>a,2,\*</sup>

<sup>a</sup> Université Marie et Louis Pasteur, UMR INSERM 1322 LINC, F-25000 Besançon, France

<sup>b</sup> Université Marie et Louis Pasteur, UMR INSERM 1322 LINC, service de psychiatrie de l'adulte, CIC-1431 INSERM, CHU de Besançon F-25030, France

<sup>c</sup> Department of Psychology, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom



### ABSTRACT

Survival and well-being hinge on an organism's ability to evaluate options, weighing costs and benefits to make adaptive decisions. It has long been shown that stress influences cognition and reward-related behaviour, the nature of which depends on the stressor's type and duration as well as gene x environment interactions. However, how stress influence decision-making in females has not been completely elucidated. Here, we have developed a new mouse gambling task (mGT) adapted to assess decision-making under uncertainty and risk. Adult female C57BL/6J mice administered with corticosterone (CORT) for 5 or 8 weeks reached similar final performance in the mGT as vehicle-treated controls. All groups tended to learn to maximize gain as the task progressed. Our results revealed that individual choice kinetics is impacted by chronic exposure to CORT, showing an accentuated sensitivity to penalties in female mice. These results confirm the suitability of our new mGT to assess decision-making under uncertainty and risk and are in line with previous reports of the effect of chronic CORT treatment on decision-making in male mice. Thereby this study provides new insights into the influence of sex and stress on decision-making.

### 1. Introduction

The consequences of stress exposure on cognition and reward-related behaviour have been extensively documented, particularly in the context of mood disorders, such as anxiety and depression (see review Pêgo et al., 2009). Impairments in executive function, including decision making, in patients suffering from these stress-related disorders (Darcet et al., 2016; Hinkelmann et al., 2009) prevent them from properly detecting and flexibly adapting to positive and negative outcomes. This, in turn, profoundly limits the ability of these patients to adapt optimally to changes in the environment (Pizzagalli, 2014).

Sub-optimal decision-making is not restricted to neuropsychiatric disorders, as healthy individuals display a wide range of performance in decision-making (Bechara et al., 1994; Giustiniani et al., 2015), partially based on past or current experience of stress. Depending on its nature and duration, and on its interaction with environmental and genetic factors, stress may either improve decision-making abilities or, instead, lead to ineffective decisional strategies (McEwen, 2017). In addition, decisional strategies have been reported to be influenced by sex (Orsini and Setlow, 2017; Van den Bos et al., 2013; Orsini et al., 2022; Orsini

et al., 2022; Truckenbrod et al., 2023), which also determines, at least in part, reactivity to similar stressors (Rosenblitt et al., 2001; Bale and Epperson, 2015; Alshammari, 2021; Moisan, 2021; de Kloet and Joëls, 2024). However, the extent to which sex differences shape the ability to make adaptive decisions under stressful situations remains unclear.

Among decision-making tasks, the Iowa Gambling Task (IGT) (Bechara et al., 1994) is the most frequently used human behavioural paradigm involving uncertainty and risk in neuropsychological evaluations. During the initial trials characterized by uncertainty, individuals are likely to explore various options, while the later trials are mostly marked by risk (De Groot and Thuriq, 2018; Singh et al., 2020). Thus, individuals switch from an exploration to an exploitation strategy that relies on inferred probabilities (Giustiniani et al., 2019; Brand et al., 2007). This task assesses the ability of individuals to maximize gain while avoiding loss, which are usually modelled as monetary outcomes. Rodent versions of the IGT (Van den Bos et al., 2006; Pittaras et al., 2016; Cabeza et al., 2020; Rivalan et al., 2013; Daniel et al., 2017; de Visser et al., 2011; Zeeb et al., 2009) using food rewards and penalties to model gain and loss have been pivotal in understanding the bi-behavioural and environmental factors, including stress, underlying

\* Corresponding authors.

E-mail addresses: [stephanie.cramoisy@edu.univ-fcomte.fr](mailto:stephanie.cramoisy@edu.univ-fcomte.fr) (S. Cramoisy), [fanchon.bourasset@univ-fcomte.fr](mailto:fanchon.bourasset@univ-fcomte.fr) (F. Bourasset).

<sup>1</sup> These authors share first authorship.

<sup>2</sup> These authors share last authorship.

<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2025.149546>

Received 1 November 2024; Received in revised form 27 February 2025; Accepted 28 February 2025

Available online 3 March 2025

0006-8993/© 2025 Elsevier B.V. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

optimal and maladaptive decision-making under uncertainty or risk. In a previous work, we showed that chronic corticosterone (CORT) administration, which simulates chronic stress (David et al., 2009), compromises the ability of male mice to maximise reward in a maze-based mouse gambling task (Cabeza et al., 2021a). The ability to learn to cope with negative outcomes was impaired in these CORT-treated male mice, which seemingly results from a CORT-induced hedonic misbalance mainly accounted for by a dysregulated negative valence system, in line with the scientific literature (David et al., 2009; Darcet et al., 2014; Gorzalka et al., 2003; Dieterich et al., 2019).

Sex differences in decision-making have been reported in rodents using IGT versions (Orsini and Setlow, 2017; Van den Bos et al., 2013). However, little is known about the influence of chronic stress on decision-making under uncertainty and risk especially in females, who have been reported to be less sensitive than males to the behavioural effects of chronic CORT administration, including the development of an altered emotionality, also referred as an anxio-depressive-like phenotype (Mekiri et al., 2017; Ramadan et al., 2022).

Here we assess the influence of different durations of CORT treatment on the individual differences in the ability to develop optimal value-based decision-making strategies in females.

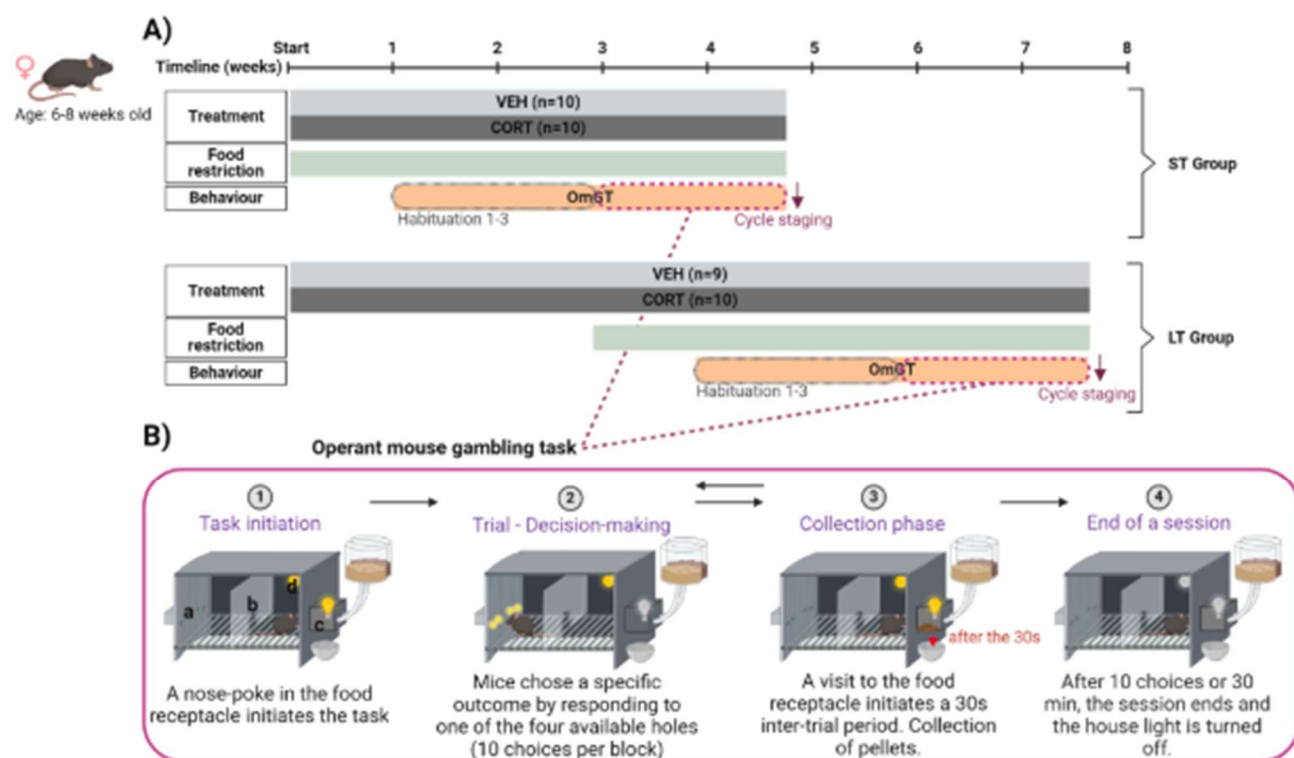
## 2. Materials and methods

### 2.1. Animals

Thirty-nine six-to-eight-week-old female C57BL/6J mice (*Ets Janvier Labs*, Saint-Berthevin, France) were group-housed and maintained under a twelve-hours light/dark cycle with a constant temperature ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ). They had *ad libitum* access to standard chow (Kliba Nafag 3430PMS10, Serlab, CH-4303, Kaiserau, Germany) until a week before the beginning of the behavioural evaluation (see details in Fig. 1), at which point they were food-restricted to 80–90 % of their free-feeding weight. Bottles containing water + vehicle or CORT were always available. All procedures were approved by the University of Franche-Comté Animal Care and Use Committee (CEBEA-58) and were conducted in accordance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH), the Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments (ARRIVE) guidelines, and the European Union regulations on animal research (Directive 2010/63/EU).

### 2.2. Pharmacological treatment

Half the individuals (CORT group,  $n = 20$ ) received corticosterone (CORT, 4-Pregnene-11 $\beta$ -diol-3,20-dione-21-dione, *Sigma-Aldrich*, France) freshly dissolved in vehicle (VEH, 0.45 % hydroxypropyl-



**Fig. 1. Timeline of the experiments and schematic representation of the experimental design.** A) Six-to-eight-week-old female C57BL/6J mice were treated with corticosterone (CORT, 35  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;  $n = 20$ ) or vehicle (VEH, 0.45 % hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine- $\beta$ CD;  $n = 20$ ) during 5 (ST group) or 8 consecutive weeks (LT group). A week from the beginning of the behavioural evaluation, mice started a protocol of food restriction to attain 80–90 % of their free-feeding weight. B) All animals were behaviourally tested twice daily (in the morning and afternoon) in adapted automated operant chambers for a new protocol of murine gambling. The operant chambers presented (a) 4 nose-poke holes in one of its sides and were divided (b) into two halves by a Plexiglas arc. Mice could collect the food rewards (grain-based pellets) or penalties (grain-based pellets coated with quinine) (c) in a food receptacle placed opposite to the nose-poke holes, and equipped with a flap. (d) The house light was lit during the entire duration of the task. (1) Mice had to visit the food receptacle to initiate the task. (2) Then, a trial was initiated; the 4 holes were lit while the food receptacle light was turned off, and mice could choose by making a nose-poke in a hole, which triggered the delivery of pellets. (3) In the collecting phase, the rewards or penalties were delivered into the food receptacle. The 4 holes' lights were turned off while that of the food receptacle was switched on. Mice had to visit the food receptacle to collect the pellets and to initiate a 30 sec inter-trial period. At the end of this period, the food receptacle's hatch opened, non-consumed rewards were retrieved and (2) a new trial started. (4) The session stopped after 10 completed trials or 30 min had elapsed. Then the lights were all turned off.

$\beta$ -cyclodextrin  $-\beta$ CD; *Roquette GmbH*, France) twice a week and administered orally through drinking water (35  $\mu$ g/mL equivalent to 5 mg/kg/day). Control mice (VEH group,  $n = 19$ ) received VEH in the drinking water throughout the entire experiment. The dose and duration of the treatment were selected based on previous studies (David et al., 2009; Cabeza et al., 2021a; Mekiri et al., 2017; Ramadan et al., 2022) (see further details below).

### 2.3. Physiological and behavioural characterization

The external appearance of the animals was evaluated weekly throughout the entire experiment by rating the fur coat state (FCS evaluation). In rodents, the state of the fur coat is representative of the quality of self-oriented behaviour and grooming habits (Nollet et al., 2013; Kalueff and Tuohimaa, 2004; Whirledge and DeFranco, 2018), and has also been shown to reflect the deleterious effect of sustained high levels of exogenous glucocorticoids (Pérez, 2011; Stenn et al., 1993; Verbruggen et al., 1981; Schäcke et al., 2002). As previously described (Cabeza et al., 2021a,b), we used the protocol described by Nollet et al. (2013) to evaluate the efficacy of the treatment. Briefly, seven parts of the animal's body were rated either in good conditions (0 units of measure –u.m.a.), partially degraded (0.5 u.m.a.) or degraded (1 u.m.a.), and the sum of the seven measures allowed the attribution of a general score between 0 and 7 to each animal's fur coat.

Although the hormonal cycle has not been reported to influence decision-making performance either in women or female rodents, as assessed with the IGT in humans (Reavis and Overman, 2001; Van den Bos et al., 2009) or its operationalised version in the rat (Orsini et al., 2016; Georgiou et al., 2018; Van den Bos et al., 2012), the oestrous cycle was visually staged the day after the completion of the behavioural evaluation as previously reported (Ajayi and Akhigbe, 2020) (see details in Fig. 1). This examination did not seek to investigate the potential influence of hormonal fluctuations on the behavioural performance of both control and CORT-treated female, which would have needed additional observations.

Behavioural evaluation started one week after the introduction of food restriction, when mice reached the expected weight. All tests were conducted during the light phase of the cycle (from 9:00 a.m. onwards), and prior to each behavioural session, mice were acclimatized to the experimental room.

Animals were, after being assigned into CORT or VEH groups, randomly separated in two groups based on different treatment durations (5 weeks –Short treatment –ST; 8 weeks –Long treatment –LT). As illustrated in Fig. 1, mice from the ST and LT groups started their behavioural evaluation in our mGT after one (VEH<sub>ST</sub>,  $n = 10$ ; CORT<sub>ST</sub>,  $n = 10$ ) or four weeks of treatment (VEH<sub>LT</sub>,  $n = 9$ ; CORT<sub>LT</sub>,  $n = 10$ ), respectively. Even though the emotional disturbances observed in female mice after 4 weeks of CORT exposure are less severe than those typically observed in male individuals (Mekiri et al., 2017), previous studies have shown that this treatment duration consistently induces and anxiety-depressive-like phenotype in mice (David et al., 2009; Cabeza et al., 2021a; Mekiri et al., 2017; Ramadan et al., 2022). The onset of the behavioural evaluation after only 1 week of CORT-exposure aimed at capturing acute stress responses and the phenotype consolidation, whereas the 4 weeks of exposure aimed at evaluating the effects of a sustained stress responses.

#### 2.3.1. Mouse gambling task (mGT)

Value-based decision-making under uncertainty and risk was measured using a new mGT procedure adapted from a maze-based procedure we have previously validated (Cabeza et al., 2020; David et al., 2009; Cabeza et al., 2021a). The mGT protocol, written in Medstate notation code, took place in five identical four-hole-operant chambers (*Med Associates*, Hertfordshire, UK), individually housed inside sound-attenuating cubicles with ventilating fans and connected to a computer with MedPC-5 software via a Smart Control interface cabinet.

The nose-poke holes (i.e. apertures/devices used as detectors of animal choice/response) were located symmetrically, opposite the location of a food receptacle equipped with an automated hatch allowing the retrieval of non-consumed pellets by the experimenter. As previously described (Cabeza et al., 2020), grain-based pellets (20 mg Dustless Precision Pellets® Grain-Based Diet, *PHYMEP s.a.r.l.*, Paris, France) and quinine-coated pellets (grain-based pellets coated with 180 mM quinine hydrochloride, *Sigma-Aldrich*, Schnellendorf, Germany) were used as rewards and penalties, respectively. An inverted U-shaped transparent Plexiglas arc was used to divide the chambers into two similar halves and to force the animals to position themselves in the centre of the cage prior to each new choice, aiming at reducing putative individual spatial biases.

Animals were presented with reward pellets in their home cages during three consecutive days prior to the operant protocol, which consisted of four successive phases. Three different habituation periods (Habituation 1–3) were carried out to reduce hyponeophagia (i.e. the inhibition of feeding produced by a novel environment) while also ensuring mice acquired the instrumental association between nose-poking and reward delivery. These habituation periods lasted twelve consecutive days and were followed by twelve days of mGT evaluation, which assessed decision-making under uncertainty and risk, and underlying psychological components such as reward sensitivity (see below for further information). Each of the twelve mGT daily sessions consisted of two half sessions of 10 consecutive choices, a design that allow limiting animal's satiation. Thus, by the end of the behavioural evaluation, each individual experienced 240 trials.

**Habituation 1.** In two consecutive 20-min sessions, mice were allowed to freely explore the operant chambers. Only the food receptacle, which contained 20 pellets during the second session, was illuminated.

**Habituation 2.** The following habituation block consisted of four 30-min sessions. Trials started with the illumination of the empty food receptacle, a visit into which initiated the test. Then, one of the four available holes was randomly illuminated and activated while the food receptacle light was turned off. A different hole was chosen randomly for each session. A nose-poke in the active hole triggered the illumination of the food receptacle for 30 sec, with the concomitant delivery of a food reward, and the inactivation of the four holes for the entire 30-sec period. At the end of this period, the food receptacle's hatch opened, non-consumed rewards were retrieved, and a new trial started.

**Habituation 3.** During six consecutive sessions, mice followed a protocol identical to that used in *Habituation 2* except that during the trials the four holes were illuminated and active and could each result, upon responding, in the delivery of a food reward. In addition, mice had to visit the food receptacle after each nose-poke (choice) to start a 30 sec inter-trial period prior to a new illumination of the holes signalling their activation. Each block finished after completion of 10 trials or 30 min had elapsed.

**Mouse gambling task.** As for *Habituation 3*, mice had access to the four illuminated and active holes in this decision-making assessment phase. However, now, contingencies were introduced such that responding to each hole resulted in a specific different outcome. Two holes were associated with the delivery of a small amount of reward (3 or 4 grain-based pellets, for holes A and A<sup>+</sup>, respectively) accompanied with a 15 % probability of receiving a penalty instead (all quinine-coated pellets). The other two holes (D and D<sup>-</sup>) were associated with the delivery of larger (4 and 5-grain-based pellets, respectively) but also with a more frequent (85 %) probability of receiving quinine-coated pellets as a penalty. Thus, holes A and A<sup>+</sup> were deemed advantageous and very advantageous, respectively whereas holes D and D<sup>-</sup> were deemed disadvantageous and very disadvantageous, respectively.

The localization of advantageous and disadvantageous holes was randomized when mice did not display a specific hole preference during the last session of *Habituation 3*. Otherwise, the "preferred" hole was set as D and the least preferred hole as A. Thus, all except 3 mice showed a

preference for one cage-side or one hole (VEH<sub>ST</sub>, n<sub>left</sub> = 7, n<sub>right</sub> = 3, n<sub>no\_preferences</sub> = 0; CORT<sub>ST</sub>, n<sub>left</sub> = 4, n<sub>right</sub> = 5, n<sub>no\_preferences</sub> = 1; VEH<sub>LT</sub>, n<sub>left</sub> = 4, n<sub>right</sub> = 4, n<sub>no\_preferences</sub> = 1; CORT<sub>LT</sub>, n<sub>left</sub> = 3, n<sub>right</sub> = 6, n<sub>no\_preferences</sub> = 1). As consequence, five different contingency combinations were determined with a spatial division of the cage in accord with the valence of the choices (A and A<sup>+</sup> options at either the left or the right side of the cage). Decision-making performance in the mGT was measured as a netscore over a half session. Netscores were calculated by subtracting the total number of disadvantageous choices (D & D<sup>-</sup>) from the total number of advantageous choices (A & A<sup>+</sup>), as previously described (Giustiniani et al., 2015). Differences in the evolution of decision-making performance between the experimental groups were determined across behavioural blocks of 40 trials (i.e. averaged over four half-sessions). In addition, changes in behavioural variables reflective of different cognitive processes involved in decision-making such as sensitivity to feedback, i.e., lose-shift scores (i.e. proportion of choice switches after receiving a penalty) and win-stay scores (that illustrate the choice of a same option after receiving a reward as a proportion of the total number of choices), were calculated using the average data of the first and last 80 choices (respectively, "Beginning" and "End"; i.e. of the first and last two behavioural blocks), as previously described (Cabeza et al., 2020; Cabeza et al., 2021a).

2.3.2. Curves fitting: Evolution of individual choices as a function of the number of trials or quinine pellets obtained

The mGT experiment allows observing the evolution of the type of choice expressed as a percentage of the total of choices made by each animal and as a function of the number of trials completed (Fig. 3, observed points A, C, E & G) or of the number of quinine pellets obtained throughout the evaluation (Fig. 4, observed points B, D, F). We observed that the response, i.e. the type of choice (%) made by each animal increases (A, A<sup>+</sup>) or decreases (D, D<sup>-</sup>) with the the number of trials or quinine pellets, in a linear or not linear manner, similarly as the effect of a drug evolves with the dose administered. In other words, our curves show how CORT affects the relationship between a quantity of events (i.e. number of trials or quinine pellets) and a response (i.e. type of choice), like a dose-response curve. The biological mechanism by which CORT affects this relationship is complex, involving several biological steps leading to a large spectrum of actions (Ayyar and Jusko, 2020). Our modeling approach does not aim at modeling the biological mechanisms by which CORT impacts the decisional process, but rather addresses how CORT affects the decisional process in response from a quantity of trials or quinine pellets. In other words we model the outcome of decision-making but not the underlying neurological mechanisms. We therefore used the pharmacodynamic modelling approach (Ayyar and Jusko, 2020; Butcher et al., 2004; Ploeger et al., 2009) to adjust our mean observed curves (Fig. 3, observed points A, C, E & G) with the basic equations used in pharmacodynamics (Holford and Sheiner, 1982; Danhof et al., 2008; Gabrielsson and Weiner, 2007) (Eq. [1-7]; Fig. 3 B, D, F, H & Fig. 4 B, D, F). This approach allows calculating objective parameters describing the relationship between choices and the number of trials or quinine pellets obtained in control and CORT-treated mice (at short or long exposure durations). Two types of outcomes can be observed: -1) the relationship between the quantity of trials (or quinine pellets) and the decision making is described by the same equation but with different parameters, meaning that the process by which the decision making and the quantity of trials or quinine pellets are linked may be the same but that the importance of the outcome (maximal response, called R<sub>max</sub>) or the sensibility (ET<sub>50</sub>) is different, -2) relationship between the quantity of trials (or quinine pellets) and the decision making is not described by the same equation in control and CORT-treated groups, for example, suggesting that the modification of the condition impacted the decisional process.

This modelling approach therefore allows getting new insight into the development of decision-making strategies within the experimental groups.

The fitting of mean observed data was performed using the Phoenix64-WinNonlin™ software (Certara, USA). Criteria to evaluate the modelling included (i) the visual adequacy between observed and predicted curves; (ii) the lowest Akaike criteria (AIC), a statistical parameter reflective of minimal gap between estimated and observed data; and (iii) optimal coefficients of variation of the estimated parameters (CV).

Equations used to fit the evolution of individual choices (%) as a function of the number of trials:

Based on the pattern of the observed data (Fig. 3 A, C, E, G), we used a model of constant equation [Eq. (1)], ordinary Emax [Eq. (2)], Emax with a baseline value [Eq. (3)] or inhibitory effect sigmoid I<sub>max</sub> [Eq. (4)].

$$Choice (\%) = A_{max} \tag{1}$$

where A<sub>max</sub> is a constant value corresponding to the maximum percentage of advantageous choices (A<sub>max</sub>, %) obtained.

$$Choice (\%) = \frac{A_{max} \cdot T}{T + ET_{50}} \tag{2}$$

where A<sub>max</sub> is the maximum percentage of A choices obtained, T is the number of trials completed by the mice, and ET<sub>50</sub> is the number of trials necessary to reach 50 % of E<sub>max</sub>.

$$Choice (\%) = E_0 + \frac{E_{max} \cdot T^\gamma}{ET_{50}^\gamma + T^\gamma} \tag{3}$$

where T is the number of trials completed by the mice, E<sub>0</sub> is the baseline value of choices (%) at T = 0, E<sub>max</sub> (% choices) is the maximum effect produced by the repetition of the trials, i.e. the maximum amplitude of the percentage of choices between the maximum value and the baseline value E<sub>0</sub>, ET<sub>50</sub> is the number of trials necessary to reach 50 % of the E<sub>max</sub>, and γ is the sigmoidicity factor. This sigmoidicity factor may be an indicator of the curvature of the E<sub>max</sub> model.

$$Choice (\%) = E_0 - \frac{I_{max} \cdot T^\gamma}{IT_{50}^\gamma + T^\gamma} \tag{4}$$

where I<sub>max</sub> is the maximum reduction in the percentage of choices caused by the repetition of the trials, i.e. the amplitude between the maximum and minimum observed values, T is the number of trials completed by the mice, IT<sub>50</sub> is the number of trials necessary to reach 50 % of the I<sub>max</sub>, E<sub>0</sub> is the baseline value of the percentage of choices at T = 0, and γ is the sigmoidicity factor.

Equations used to fit the evolution of individual choices (%) as a function of the number of quinine pellets obtained throughout the evaluation:

To construct these data shown in the Fig. 4, we used two simultaneous informations available for each trial: the % of each choice made by the mice and the cumulative number of quinine pellets they received at this trial (cumulative from the beginning of the mGT). Therefore, the mice received more quinine pellets at the beginning of the trials and fewer at the end because they understood the best strategy for avoiding quinine.

Positive punishment consequence of collecting quinine pellets (penalties) was analysed by linear regressions [Equation (5)], sigmoid I<sub>max</sub> models [Equation (4)] or exponential equations [Equations (6) and (7)] (Fig. 4, observed points B, D, F).

$$Choice (\%) = aQ + b \tag{5}$$

where a is the slope, Q is the total number of quinine pellets that mice obtained during the 240 trials, and b is the value of the choice (%) at Q = 0.

$$Choice (\%) = C_0 \cdot e^{-aQ} \tag{6}$$

$$Choice (\%) = C_0 \cdot e^{aQ} \tag{7}$$

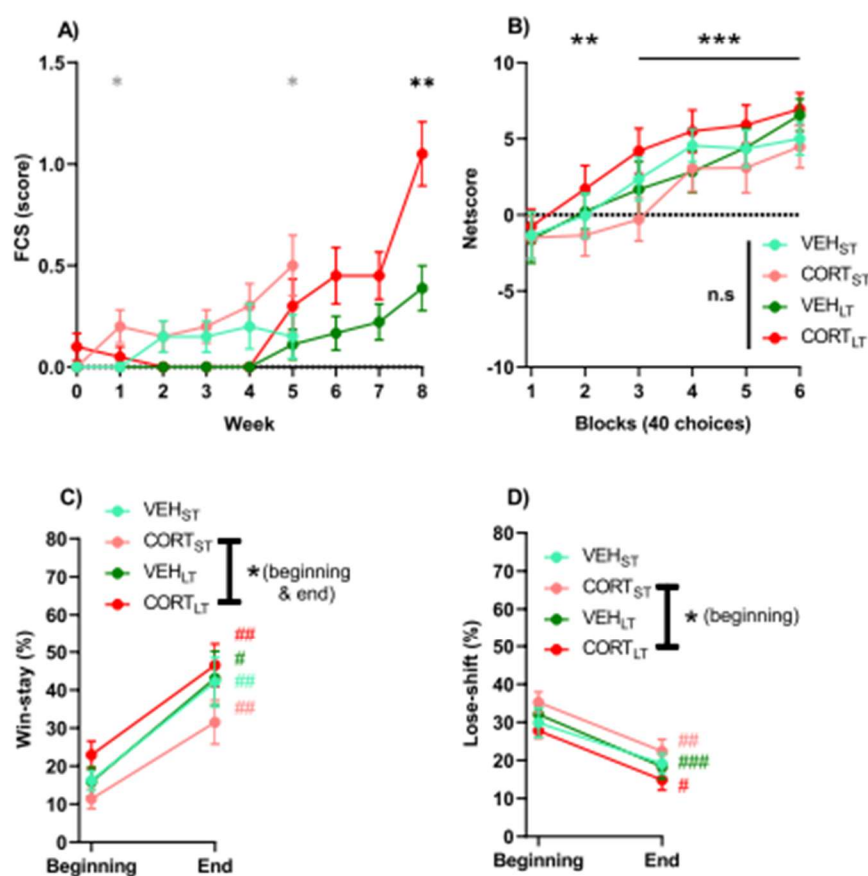
where  $C_0$  is the choice (%) at  $Q = 0$ ,  $a$  is a constant, and  $Q$  is the number of quinine pellets.

The switches from disadvantageous (D and D<sup>-</sup>) towards advantageous (A and A<sup>+</sup>) strategies were determined graphically by projecting the crossover point between types of choices. For CORT<sub>LT</sub> mice, the switch between D- towards A has not been determined because the two curves does not crossover.

2.4. Statistical analyses

Data, presented as means ± SEM, were analysed using STATISTICA 7 (Statsoft, Palo Alto, USA) and plotted using GraphPad Prism version 9.5.0 for Windows (GraphPad Software, Boston, Massachusetts, USA). Assumptions for parametric analysis, namely normal distribution and homogeneity of variance, were verified using the Shapiro-Wilk and Levene's test, respectively. Since data from the FCS did not meet parametric assumptions, non-parametric tests were used to evaluate the effect of CORT during 5 and 8 weeks within ST and LT conditions,

respectively. The evolution of the FCS within an experimental group (VEH or CORT) was assessed using a Friedman (F) test, with post-hoc comparisons to the first time point using Wilcoxon (W) tests. These results were then corrected by multiplying the obtained p-value by the number of total comparisons (5 in the case of ST, 8 in the case of LT). VEH and CORT groups were compared using Mann-Whitney U (MWU) tests. The progression in decision-making performance in the mGT was analysed using repeated-measures ANOVA (RMA) with blocks as within-subject factor and treatment (VEH and CORT) and treatment duration (ST and LT) as between-subject factor. Duncan's test was used as post-hoc. When the datasets did not meet assumptions for parametric analyses, Wilcoxon (Wilc) and Mann-Whitney U (MWU) tests were used. Differences between the models of each group (ST vs. LT or VEH vs. CORT) were analysed using an extra sum-of-squares F test. The threshold for statistical significance is set at  $p < 0.05$  and effect sizes are reported as partial  $\eta^2$  ( $\eta^2_p$ ).



**Fig. 2.** Effects of chronic corticosterone (CORT) exposure on self-directed behaviour and decision-making under uncertainty and risk in female mice. Exogenous CORT administration results in a deterioration of the state of the fur coat (FCS) of female mice. The data show a CORT-dependent deterioration of the animals' FCS that becomes significant in the first and fifth week of treatment compared to control mice that received a vehicle (VEH) solution in ST group (VEH, n = 10; CORT, n = 10). In the LT group, the FCS becomes significantly deteriorated in CORT mice compared to VEH only in the eighth week (VEH, n = 9; CORT, n = 10). MWU, \*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$  (ST comparisons: grey; LT comparisons: black). (B) Netscore evolution over time in the operant mouse gambling task (mGT). All experimental groups (short treatment -ST; long treatment -LT; VEH & CORT) significantly and progressively improved their overall performance, reaching similar netscores at the end of the task, without general difference between them or interaction between factors. RMA, post-hoc Duncan's test, within-subject factor, \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$ ; RMA, between-subject factor, ns: non-significant. (C) Evolution of win-stay scores between the beginning (80 first) and the end (80 last trials) of the mGT. Animals of all experimental groups increased their win-stay scores along the task. Only win-stay scores of CORT-treated individuals are significantly different, with CORT<sub>LT</sub> mice displaying higher scores that those from the CORT<sub>ST</sub> group. Wilcoxon, within-subject factor Beginning vs. End: #,  $p < 0.05$ ; ##,  $p < 0.01$ ; Mann-Whitney U tests, between-subject factor: \*,  $p < 0.05$ . (D) Evolution of lose-shift scores between the beginning (80 first) and the end (80 last trials) of the mGT. Besides animals from the VEH<sub>ST</sub> group, mice significantly decreased their lose-shift scores along the task progression. CORT groups significantly differed in their lose-shift scores at the beginning of the task, but not at the end. Wilcoxon, within-subject factor Beginning vs. End: #,  $p < 0.05$ ; ##,  $p < 0.01$ ; ###,  $p < 0.001$ ; Mann-Whitney U tests, between-subject factor: \*,  $p < 0.05$ .

### 3. Results

#### 3.1. Animals' physiological evaluation

##### 3.1.1. Oestrus cycle

Most of the mice were in diestrus stage at the end of behavioural evaluation (VEH<sub>ST</sub>, n = 10; CORT<sub>ST</sub>, n = 10; VEH<sub>LT</sub>, n = 8; CORT<sub>LT</sub>, n = 6) with only 1 individual in the VEH<sub>LT</sub> and 4 in the CORT<sub>LT</sub> being in metestrus, this variable was not further considered in subsequent analyses.

##### 3.1.2. Fur coat state

While the FCS of ST females differed between VEH- and CORT-treated mice at early (FCS<sub>1</sub>: Z = -2.18, p = 0.029) (mean FCS<sub>1</sub> score ± SEM, VEH<sub>ST</sub>: 0.00 ± 0.00; CORT<sub>ST</sub>: 0.20 ± 0.08) and intermediate (FCS<sub>5</sub>: Z = -2.02, p = 0.043) time points (mean FCS<sub>5</sub> score ± SEM, VEH<sub>ST</sub>: 0.15 ± 0.11; CORT<sub>ST</sub>: 0.50 ± 0.15), the FCS of LT females showed a significant difference only at the end of the experiment (FCS<sub>8</sub>: Z = -2.79, p = 0.005) (mean FCS<sub>8</sub> score ± SEM, VEH<sub>LT</sub>: 0.39 ± 0.11; CORT<sub>LT</sub>: 1.05 ± 0.16), according to Mann-Whitney U tests (Fig. 2 A).

Within-group analysis using Friedman tests revealed no significant effect of time in VEH<sub>ST</sub> mice ( $\chi^2_{(10,5)} = 9.17$ , p = 0.103). However, a significant effect of time was observed in CORT<sub>ST</sub> mice ( $\chi^2_{(10,5)} = 13.25$ , p = 0.021), VEH<sub>LT</sub> mice ( $\chi^2_{(9,8)} = 28.82$ , p = 0.000), and CORT<sub>LT</sub> mice ( $\chi^2_{(10,8)} = 50.04$ , p = 0.000).

Post-hoc Wilcoxon tests with corrected p-values ( $\times 5$  for ST,  $\times 8$  for LT) suggested trends toward time-related differences in FCS within specific groups, but no significant changes were confirmed after correction. For CORT<sub>ST</sub>, FCS scores showed a trend toward worsening from baseline (FCS<sub>0</sub>) at FCS<sub>5</sub> (Z = 2.37, p = 0.090). For CORT<sub>LT</sub>, trends were observed between FCS<sub>0</sub> and FCS<sub>8</sub> (Z = 2.67, p = 0.064).

#### 3.2. Overall performance in the mGT

##### 3.2.1. Netscores

Mice learnt to optimise gain in the mGT as revealed by an increase in netscore over the blocks (Netscore<sub>block1</sub> ± SEM, VEH<sub>ST</sub> = -1.35 ± 1.54; CORT<sub>ST</sub> = -1.50 ± 1.39; VEH<sub>LT</sub> = -1.61 ± 1.55; CORT<sub>LT</sub> = 0.75 ± 1.13; Netscore<sub>block6</sub> ± SEM, VEH<sub>ST</sub> = 5.00 ± 1.08; CORT<sub>ST</sub> = 4.48 ± 1.39; VEH<sub>LT</sub> = 6.56 ± 1.05; CORT<sub>LT</sub> = 6.95 ± 1.07) [main effect of blocks: F<sub>5,175</sub> = 64.43, p = 0.000,  $\eta^2 = 0.65$ ] [Post-hoc Duncan's test, blocks<sub>1</sub> vs.: block<sub>2</sub>, p = 0.0029; block<sub>3-6</sub>, p = 0.000]. No differences were observed between treated groups [main effect of treatment: F<sub>1,35</sub> = 0.02, p = 0.89,  $\eta^2 = 0.00$ ; block x treatment interaction: F<sub>5,175</sub> = 0.14, p = 0.98,  $\eta^2 = 0.00$ ] nor between conditions [main effect of treatment duration: F<sub>1,35</sub> = 1.07, p = 0.31,  $\eta^2 = 0.03$ ; block x treatment duration interaction: F<sub>5,175</sub> = 1.32, p = 0.26,  $\eta^2 = 0.04$ ; treatment x treatment duration interaction: F<sub>1,35</sub> = 1.29, p = 0.26,  $\eta^2 = 0.04$ ; block x treatment x treatment duration interaction: F<sub>5,175</sub> = 1.56, p = 0.17,  $\eta^2 = 0.04$ ], which all eventually reached the same level of performance by the end of the evaluation (Fig. 2 B).

##### 3.2.2. Win-stay and lose-shift scores

In order to better characterise the strategy that mice adopted to maximise gains in the mGT, we studied the evolution of win-stay and lose-shift scores (behavioural variables addressing feedback sensitivity to positive and negative outcome, respectively) from the beginning and to the end of the task as previously reported (Cabeza et al., 2021b). Independently of the treatment, female mice significantly increased their win-stay scores throughout sessions (mean win-stay score (%) ± SEM, beginning: VEH<sub>ST</sub> = 16.23 ± 2.56; CORT<sub>ST</sub> = 11.39 ± 2.58; VEH<sub>LT</sub> = 15.90 ± 3.85; CORT<sub>LT</sub> = 22.92 ± 3.68; end: VEH<sub>ST</sub> = 42.12 ± 6.49; CORT<sub>ST</sub> = 31.53 ± 5.78; VEH<sub>LT</sub> = 43.10 ± 7.08; CORT<sub>LT</sub> = 46.53 ± 5.63) [Wilc, beginning vs. end: VEH<sub>ST</sub>, Z = 2.70, p < 0.01; CORT<sub>ST</sub>, Z = 2.80, p < 0.01; VEH<sub>LT</sub>, Z = 2.55, p < 0.05; CORT<sub>LT</sub>, Z = 2.60, p < 0.01], illustrating the influence of positive feedback sensitivity on the

progressive transition from the exploration of options under uncertainty to their exploitation from inferred probabilities (risk) (Fig. 2 C). Chronic CORT exposure did not influence the overall increase in win-stays over the task as compared to vehicle [MWU, VEH vs. CORT: group ST<sub>beginning</sub>, Z = 1.63, p = 0.10; group ST<sub>end</sub>, Z = 0.95, p = 0.34; group LT<sub>beginning</sub>, Z = -1.39, p = 0.16; group LT<sub>end</sub>, Z = 0.37, p = 0.71]. However, the comparison of ST and LT groups within the CORT group of animals shows that the LT group displayed higher win-stay scores than those from the ST group at the beginning and at the end of the evaluation [ST vs. LT: VEH<sub>beginning</sub>, Z = 0.61, p = 0.54; VEH<sub>end</sub>, Z = 0.20, p = 0.84; CORT<sub>beginning</sub>, Z = -2.08, p < 0.05; CORT<sub>end</sub>, Z = -2.04, p < 0.05].

Parallel to the progressive increase in win-stays over time, mice showed a progressive decrease in lose-shifts (mean lose-shift score (%) ± SEM, beginning: VEH<sub>ST</sub> = 29.84 ± 3.84; CORT<sub>ST</sub> = 35.28 ± 2.75; VEH<sub>LT</sub> = 32.10 ± 2.01; CORT<sub>LT</sub> = 27.78 ± 1.86; end: VEH<sub>ST</sub> = 19.15 ± 2.69; CORT<sub>ST</sub> = 22.36 ± 3.16; VEH<sub>LT</sub> = 18.34 ± 3.26; CORT<sub>LT</sub> = 14.86 ± 2.66) that was significant in all experimental groups besides VEH<sub>ST</sub> animals [beginning vs. end: VEH<sub>ST</sub>, Z = 1.72, p = 0.086; CORT<sub>ST</sub>, Z = 2.80, p < 0.01; VEH<sub>LT</sub>, Z = 3.70, p < 0.001; CORT<sub>LT</sub>, Z = 2.50, p < 0.05] (Fig. 2 D). As per win-stay scores, chronic CORT exposure did not influence the overall decrease in lose-shifts over the task as compared to vehicle [VEH vs. CORT: group ST<sub>beginning</sub>, Z = -1.25, p = 0.21; group ST<sub>end</sub>, Z = -0.57, p = 0.57; group LT<sub>beginning</sub>, Z = 1.72, p = 0.086; group LT<sub>end</sub>, Z = 0.74, p = 0.46]. However, the comparison of the progression of lose-shift scores within the group of CORT-treated animals shows that CORT<sub>ST</sub> and CORT<sub>LT</sub> mice scored differently at the beginning, but not at the end of the task [ST vs. LT: VEH<sub>beginning</sub>, Z = -0.82, p = 0.41; group VEH<sub>end</sub>, Z = 0.20, p = 0.84; CORT<sub>beginning</sub>, Z = 2.31, p < 0.05; CORT<sub>end</sub>, Z = 1.86, p = 0.064].

#### 3.3. Curves fitting: Evolution of individual choices as a function of the number of trials

Fits of the evolution curves of the individual choices (%) as a function of the number of trials completed by the animals are shown in Fig. 3 B, D, F, H. All data sets properly fitted with the selected equations and allowed estimating the parameters presented in Table 2. These parameters were compared either between VEH and CORT groups (ST and LT conditions) or between ST and LT conditions (in VEH and CORT groups) (Tables 1 and 2).

##### ST vs. LT

For every available option (A, A<sup>+</sup>, D and D<sup>-</sup>), no significant differences in terms of fitting and parameters were found between VEH<sub>ST</sub> and VEH<sub>LT</sub> mice, confirming that the duration of the VEH treatment does not impact mice decisional strategy (Tables 1 & 2, column LT vs. ST VEH & Fig. S1). Thus, the same equations and parameters were used to fit the observed data from VEH groups (Fig. 4 A). Hence, it is remarkable to observe that all VEH groups adopt the same decision-making pattern, with similar fits (Fig. S1 and Fig. 4 B), showing the robustness of the chosen methodology.

Contrariwise, fits were generally different between CORT<sub>ST</sub> and CORT<sub>LT</sub> mice (Tables 1 & 2). These observations suggest that CORT exposure influenced the development of the decisional strategy. The estimated parameters of the stimulus-response relationship were significantly different between CORT<sub>ST</sub> and CORT<sub>LT</sub> groups for A, A<sup>+</sup> and D<sup>-</sup> choices, but not for D choices. Hence, the maximal estimated value for the advantageous choice (A<sub>max</sub>) is 2.1-fold significantly higher in CORT<sub>LT</sub> than in CORT<sub>ST</sub>-treated mice (CORT<sub>ST</sub>: 24.7 ± 0.2; CORT<sub>LT</sub>: 51.9 ± 1.8) [F<sub>1,44</sub> = 124.1; p < 0.0001] (Table 2 and Fig. S3 A, B). This fast preference towards A is accompanied by a 1.67-fold increase in the A<sub>max</sub> of A<sup>+</sup> (CORT<sub>ST</sub>: 21.03 ± 3.6; CORT<sub>LT</sub>: 35.0 ± 11.9) [F<sub>1,40</sub> = 4.197; p = 0.0471] and a 1.8-fold decrease in the IT<sub>50</sub> of D<sup>-</sup> in CORT<sub>LT</sub> mice as compared to CORT<sub>ST</sub> [F<sub>1,40</sub> = 5.04; p = 0.0303] (Table 2 & Fig. S3 D).

##### VEH vs. CORT

Irrespective of the duration of the treatment, all the curves of VEH and CORT mice were fitted by the same model except for the mean

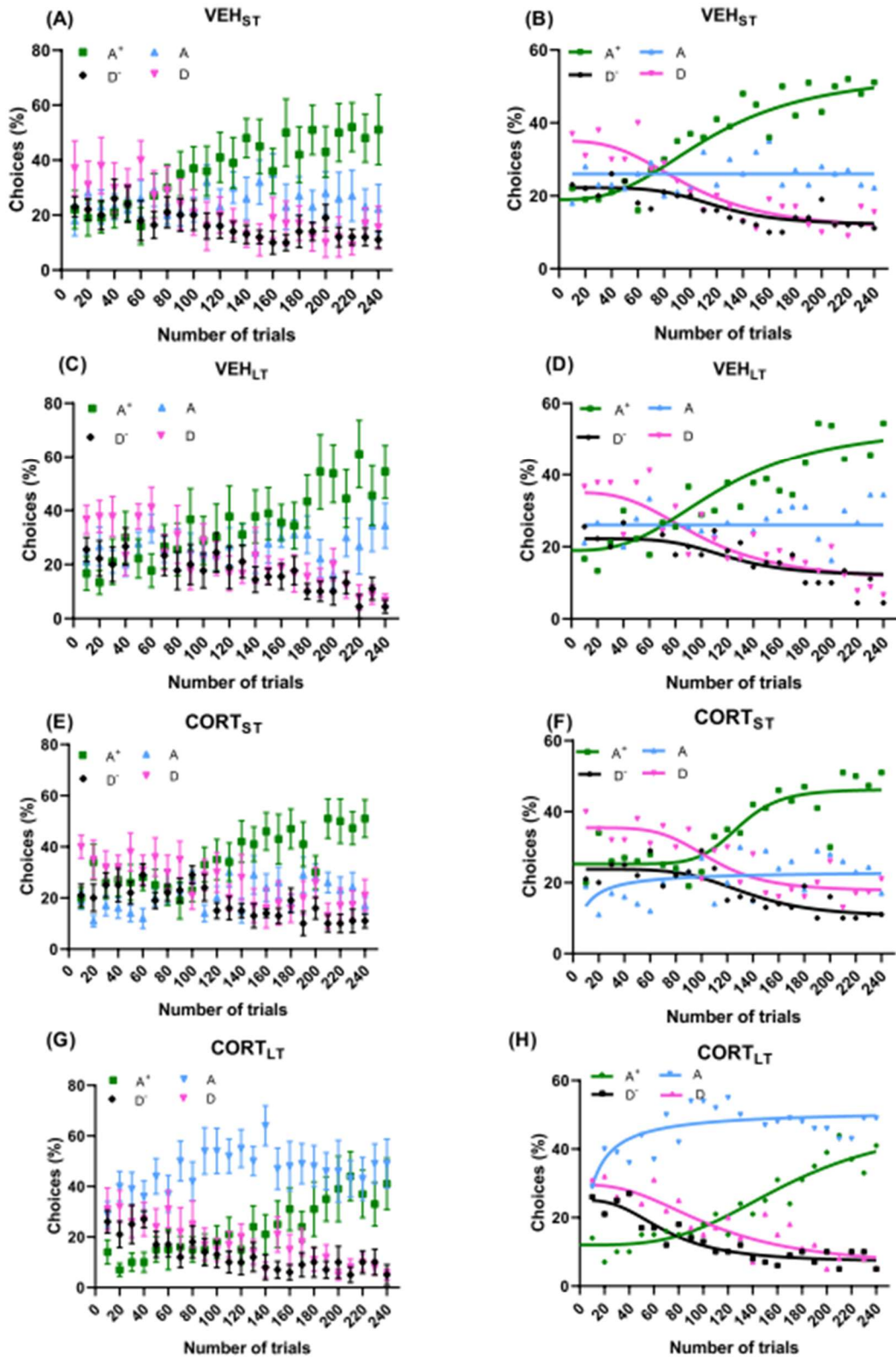


Fig. 3. Advantageous, very advantageous, disadvantageous and very disadvantageous choices plotted against mGT trials completed in mice administered with a short (ST: A, B, E, F) or long (LT: C, D, G, H) vehicle (VEH: A-D) or corticosterone (CORT: E-H) treatment. Left panels (A, C, E, G) show the observed data; points are means  $\pm$  SEM ( $n = 9-10$  mice/group). Right panels (B, D, F, H): mean observed data (points) were fitted (lines) with the most appropriate equation (see Material and methods section). Fit parameters are presented in Table 2.

**Table 1**  
Adequacy fit criteria for model chosen and other models tested.

	Short Treatment (ST)		Long Treatment (LT)		
	VEH	CORT	VEH	CORT	
	<b>Model (Equation) that best fit the observed data</b>		<b>Model (Equation) that best fit the observed data</b>		
	Constant (Eq. (1))	Emax (Eq. (2))	Constant (Eq. (1))	Emax (Eq. (2))	
<b>Advantageous (A)</b>	Coefficient of correlation ( $r^2$ ) AIC AIC with other model tested and (CV%) associated with parameters	n.a. -9.20 - 1.4 (Eq. (2)) CV (ET <sub>50</sub> ) = 98.9 %	0.45 12.0 15.04 (Eq. (1)) all CV < 30 %	n.a. -6.20 - 2.7 (Eq. (2)) CV (ET <sub>50</sub> ) = 35.4 %	0.78 -25.20 AIC = - 11.6 (Eq. (1)) all CV < 30 %
<b>Very Advantageous (A<sup>+</sup>)</b>	<b>Model that best fit the observed data</b> Coefficient of correlation ( $r^2$ ) AIC $r^2$ , AIC with the other model tested (Emax with baseline but not sigmoidal) and CV% associated with parameters	<b>Emax sigmoid with baseline (Eq.3)</b> 0.96 -25.20 $r^2 = 0.91$ AIC = 6.75 CV (ET <sub>50</sub> ; Emax; E <sub>0</sub> ) = 168.6 %; 43.4 %; 33.4 %	<b>Emax sigmoid with baseline (Eq.3)</b> 0.88 74.50 $r^2 = 0.74$ AIC = 92.1 CV (ET <sub>50</sub> ; Emax; E <sub>0</sub> ) = 188.4 %; 47.5 %; 36.4 %	<b>Emax sigmoid with baseline (Eq.3)</b> 0.91 162.60 $r^2 = 0.91$ AIC = 157 CV (ET <sub>50</sub> ; Emax; E <sub>0</sub> ) = 224.2 %; 188.9 %; 23.1 %	<b>Emax sigmoid with baseline (Eq.3)</b> 0.95 141.60 $r^2 = 0.88$ AIC = 171 all CV > 70 %
<b>Disadvantageous (D)</b>	<b>Model that best fit the observed data</b> Coefficient of correlation ( $r^2$ ) AIC (equation used to fit data) $r^2$ , AIC with the other model tested (Imax with baseline but not sigmoidal) and CV% associated with parameters	<b>Imax sigmoid with baseline (Eq. (4))</b> 0.93 141.70 $r^2 = 0.89$ AIC = 149.5 CV (IT <sub>50</sub> ; Imax; E <sub>0</sub> ) = 79.3 %; 30.3 %; 10.1 %	<b>Imax sigmoid with baseline (Eq. (4))</b> 0.87 149.00 $r^2 = 0.84$ AIC = 150.8 CV (IT <sub>50</sub> ; Imax; E <sub>0</sub> ) = 112.9 %; 48.0 %; 11.8 %	<b>Imax sigmoid with baseline (Eq. (4))</b> 0.87 162.10 $r^2 = 0.88$ AIC = 156 CV (IT <sub>50</sub> ; Imax; E <sub>0</sub> ) = 167.9 %; 119.8 %; 9.4 %	<b>Imax sigmoid with baseline (Eq. (4))</b> 0.90 146.90 $r^2 = 0.88$ AIC = 157.8 CV (IT <sub>50</sub> ; Imax; E <sub>0</sub> ) = 142.6 %; 31.2 %; 20.7 %
<b>Very Disadvantageous (D<sup>-</sup>)</b>	<b>Model that best fit the observed data</b> Coefficient of correlation ( $r^2$ ) AIC $r^2$ , AIC with the other model tested (Imax with baseline but not sigmoidal) and CV% associated with parameters	<b>Imax sigmoid with baseline (Eq. (4))</b> 0.86 125.90 $r^2 = 0.83$ AIC = 127.6 CV (IT <sub>50</sub> ; Imax; E <sub>0</sub> ) = 122.8 %; 57.8 %; 9.7 %	<b>Imax sigmoid with baseline (Eq. (4))</b> 0.88 125.50 $r^2 = 0.80$ AIC = 137.1 CV (IT <sub>50</sub> ; Imax; E <sub>0</sub> ) = 146.6 %; 37.2 %; 18.9 %	<b>Imax sigmoid with baseline (Eq. (4))</b> 0.89 112.70 $r^2 = 0.84$ AIC = 138 CV (IT <sub>50</sub> ; Imax; E <sub>0</sub> ) = 278.0 %; 67.8 %; 46.0 %	<b>Imax sigmoid with baseline (Eq. (4))</b> 0.93 125.90 $r^2 = 0.91$ AIC = 128.3 CV (IT <sub>50</sub> ; Imax; E <sub>0</sub> ) = 55.9 %; 11.1 %; 11.7 %

The coefficient of correlation ( $r^2$ ) and Akaike criteria (AIC) are minimization criteria that indicate the adequacy between observed and predicted data. The coefficient of variation (CV %) is another fit criteria indicating the error associated with each parameter.

**Table 2**  
Parameters estimated from the fits of choice (%) evolution as a function of the number of trials.

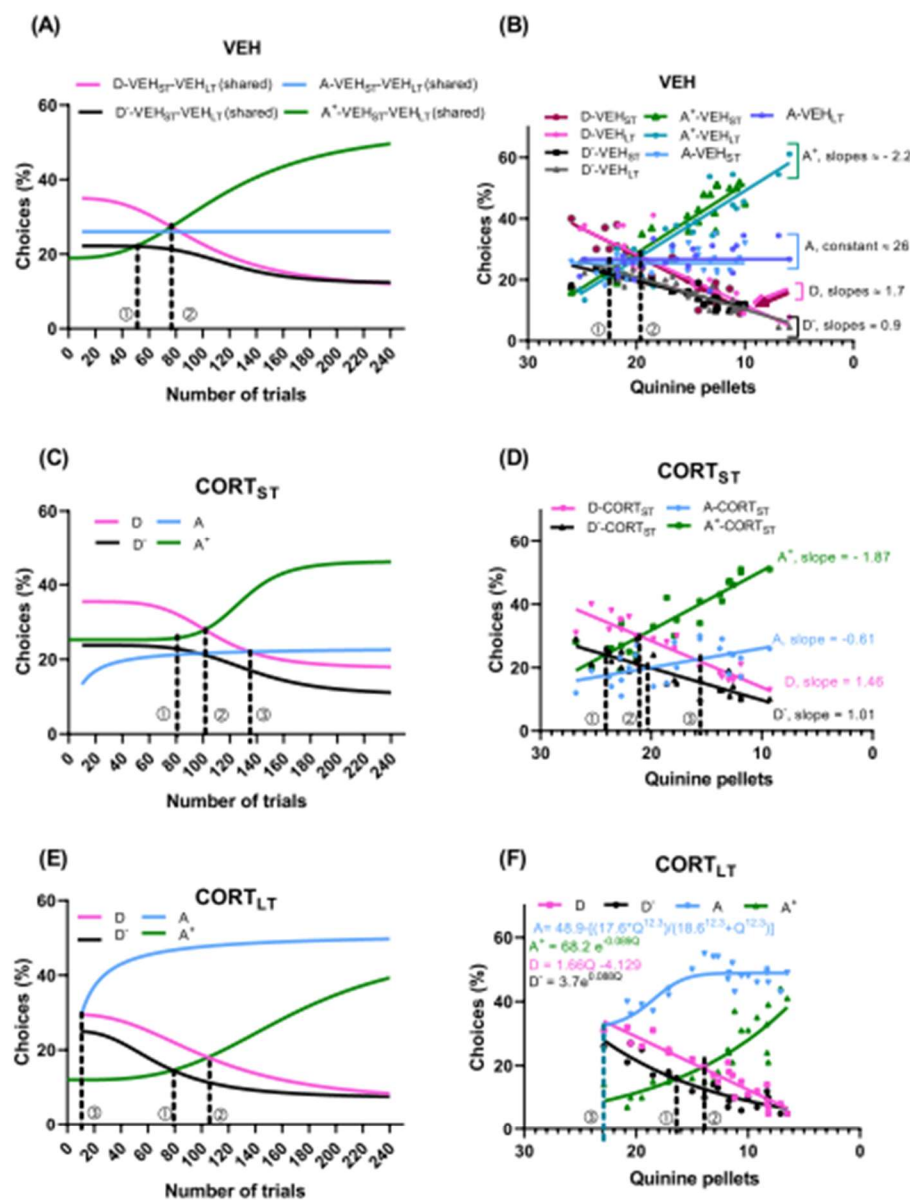
		Short Treatment (ST)		Long Treatment (LT)	
		VEH	CORT	VEH	CORT
<b>Advantageous (A)</b>	A <sub>max</sub> (% A)	25.4 (3.4 %)	24.7 (7.3 %)	26.7 (3.6 %)	51.9 (3.4 %) <sup>***</sup>
	ET <sub>50</sub> (n of trials)	N.A.	7.5 (56.5 %)	N.A.	7.7 (25.6 %)
<b>Very advantageous (A<sup>+</sup>)</b>	Baseline E <sub>0</sub> (% A <sup>+</sup> )	20.2 (5.9 %)	25.2 (6.5 %) <sup>#</sup>	18.6 (13.7 %)	12.2 (12.9 %) <sup>***#</sup>
	E <sub>max</sub> (% A <sup>+</sup> )	28.6 (10.8 %)	21.03 (17.1 %)	35.0 (39.7 %)	35.0 (34.0 %) <sup>#</sup>
	A <sub>max</sub> = E <sub>max</sub> + E <sub>0</sub> (% A <sup>+</sup> )	48.8 (5.2 %)	46.3 (6.4 %)	53.7 (23.6 %)	47.2 (23.7 %)
	ET <sub>50</sub> (n of trials)	96.1 (7.8 %)	128.9 (8.3 %)	128.9 (30.3 %)	168.1 (19.1 %)
	γ (sigmoidicity coefficient)	4.5 (29.4 %)	7.97 (57.9 %)	2.8 (55.2 %)	3.8 (40.7 %)
<b>Disadvantageous (D)</b>	Imax (%D)	20.6 (11.3 %)	17.9 (20.0 %)	20.0 (24.5 %)	22.3 (28.4 %)
	E <sub>0</sub> (% D)	34.2 (4.9 %)	34.8 (6.5 %)	33.5 (8.1 %)	29.2 (8.3 %)
	IT <sub>50</sub> (n of trials)	91.2 (7.4 %)	109.0 (11.9 %)	101.7 (16 %)	107.4 (19.4 %)
	γ (sigmoidicity coefficient)	6.1 (40.5 %)	5.1 (58.0 %)	4.4 (66.8 %)	3.0 (55.0 %)
<b>Very disadvantageous (D<sup>-</sup>)</b>	Imax (%D <sup>-</sup> )	10.1 (21.3 %)	12.9 (22.6 %)	21.5 (40.0 %)	18.0 (16.9 %)
	D <sub>max</sub> (% D <sup>-</sup> )	22.2 (5.6 %)	22.9 (6.8 %)	21.5 (9.4 %)	25.1 (7.9 %)
	IT <sub>50</sub> (n of trials)	101.9 (13.6 %)	130.8 (10.7 %)	184.7 (15.2 %)	69.8 (13.7 %) <sup>#</sup>
	γ (sigmoidicity coefficient)	4.7 (61.1 %)	4.9 (59.9 %)	5.07 (59.7 %)	2.9 (39.4 %)

Data represent the estimated mean of the parameters (CV %). Parameters were compared between groups (\*p < 0.05, \*\*\*p < 0.001 LT vs ST (within group VEH or CORT). #p < 0.05, ##p < 0.01 CORT vs VEH (within treatment duration ST or LT)) when possible, i.e. when models were identical between groups. For that reason, parameters between VEH and CORT groups for the advantageous choices cannot be directly compared since VEH and CORT groups are fitted by a constant and an Emax model, respectively.

advantageous choices (A) that were best fitted by an E<sub>max</sub> model in CORT-treated animals (Table 1 & Fig. 3 F, H) and by a constant model in VEH-treated mice (Fig. 3 B, D). This first set of results shows that CORT modifies the decisional process leading to the A choice since the mathematical model that relies on the number of trials to the A choices differs between VEH and CORT mice. Hence, VEH-treated mice sampled from the option A constantly (constant model) throughout the task whereas CORT-treated animals increased the sampling from A after approximately 8 trials to reach a maximum after 8–10 trials (Fig. S2 A, B & Table 2). It is noteworthy that our models allow predicting decision-making from the beginning of the task and estimates an ET<sub>50</sub> equal to 7.7 trials, whereas our observed data are grouped by session of 10 trials,

pointing at the strength of our modeling approach.

By comparing the parameters between control and CORT-treated mice in ST condition, our results revealed that only the baseline E<sub>0</sub> for the A<sup>+</sup> choice of CORT individuals was significantly different from that of their control counterparts (E<sub>0</sub> (% A<sup>+</sup>) ± SEM, VEH<sub>ST</sub>: 20.2 ± 1.2; CORT<sub>ST</sub>: 25.2 ± 1.6) [F<sub>1,40</sub> = 10.53, p = 0.0024]. It is noteworthy that for the A option, even if the A<sub>max</sub> of VEH<sub>ST</sub> and CORT<sub>ST</sub>-treated animals cannot be statistically compared (different equations), the estimated A<sub>max</sub> values are similar (A<sub>max</sub> (%) ± SEM, VEH<sub>ST</sub>: 25.4 ± 0.9; CORT<sub>ST</sub>: 24.7 ± 1.8) (Table 2). In LT condition, the CORT treatment impacts some parameters of all the options except that of D choice. Hence, the A<sub>max</sub> is 2-fold higher in CORT<sub>LT</sub> than in VEH<sub>LT</sub> mice for the advantageous



**Fig. 4.** Strategic switch from disadvantageous (D and D<sup>-</sup>) to advantageous (A and A<sup>+</sup>) choices in vehicle- (VEH) and corticosterone (CORT)-treated mice. Left panels (A, C, E) show the fitted choice (%) curves plotted against the number of trials. VEH<sub>ST</sub> and VEH<sub>LT</sub> mice share the same mathematical model since their individual parameters are not statistically different (Table 2). Thus, the choice strategy of VEH mice is described by a unique (shared) fitted curve shown in panel A. On the contrary, CORT<sub>ST</sub> and CORT<sub>LT</sub> mice show different individual parameters (Table 2) and their choice strategy are shown separately in panels C and E, respectively. Right panels (B, D, F) show the plot of choices (%) against the number of quinine pellets obtained. The observed data (points) are best fitted (lines) by linear equations in VEH and CORT<sub>ST</sub> mice and by exponential or  $I_{max}$  equations in CORT<sub>LT</sub> mice, with the exception of the D option, which is best fitted by a linear equation (pink curve panel F). VEH-treated mice, independently of the duration of the treatment, did not modify the sampling of the A choice (constant blue line, panel A), meaning that VEH-treated mice switched from D/D<sup>-</sup> to A<sup>+</sup> but not from D/D<sup>-</sup> to A, whereas CORT-treated mice switched both from D/D<sup>-</sup> to A and to A<sup>+</sup> (C, E). The switches from disadvantageous towards advantageous strategies were determined graphically by projecting the crossover point between types of choices. The switch from D<sup>-</sup> to A<sup>+</sup> occurred at around 50 trials in VEH-treated mice and at 80 trials in CORT-treated mice (vertical dashed lines ①, panels A, C, E)), corresponding to 22–24 quinine pellets obtained in VEH and CORT<sub>ST</sub> mice, and to 16 quinine pellets in CORT<sub>LT</sub> mice (vertical dashed lines ①, panels B, D, F). The switch from D to A<sup>+</sup> occurred at around 80 trials in VEH-treated mice and at 100 trials in CORT-treated mice (vertical dashed lines ②, panels A, C, E), corresponding to 20–21 quinine pellets in VEH and CORT<sub>ST</sub> mice, and to 14 quinine pellets in CORT<sub>LT</sub> mice (vertical dashed lines ②, panels B, D, F). The switch from D to A occurred at around 135 trials in CORT<sub>ST</sub> mice corresponding to 15 quinine pellets (vertical dashed lines ③ in panels C and D). CORT<sub>LT</sub> chooses the A option from 10 trials, corresponding to 23 quinine pellets (vertical dashed lines ③, panels E and F). The switch from D<sup>-</sup> to A occurred at 100 trials in CORT<sub>ST</sub> mice, corresponding to 20 quinine pellets in CORT<sub>ST</sub> mice (vertical dashed lines ④, panels C and D), and at 10 trials in CORT<sub>LT</sub> mice, corresponding to 23 quinine pellets (vertical dashed lines ④, panels E and F). Short treatment –ST; long treatment –LT. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

choice ( $A_{max}$  (%)  $\pm$  SEM,  $VEH_{LT}$ :  $26.7 \pm 0.9$ ;  $CORT_{LT}$ :  $51.9 \pm 1.8$ ) [different model],  $E_0$  is 1.5-fold lower in  $CORT_{LT}$  mice than in  $VEH_{LT}$  mice for the  $A^+$  choice ( $E_0$  (%  $A^+$ )  $\pm$  SEM,  $VEH_{LT}$ :  $18.6 \pm 2.5$ ;  $CORT_{LT}$ :  $12.2 \pm 1.6$ ) [ $F_{1,40} = 6.85$ ;  $p = 0.012$ ], and the  $IT_{50}$  for the  $D^-$  option was 2.6-fold lower in  $CORT_{LT}$  mice than in  $VEH_{LT}$  mice ( $IT_{50}$  (number of trials)  $\pm$  SEM,  $VEH_{LT}$ :  $184.7 \pm 28.1$ ;  $CORT_{LT}$ :  $69.8 \pm 9.6$ ) [ $F_{1,38} = 5.19$ ;  $p = 0.028$ ]. (Table 2 & Fig. S2 H). These results indicate that  $CORT_{LT}$  mice relinquished overall the most disadvantageous ( $D^-$ ) option faster than  $VEH_{LT}$  mice.

3.4. Curves fitting: Evolution of individual choices as a function of the number of quinine pellets obtained

The cumulative effect of penalties on the dynamics of  $A^+$ ,  $A$ ,  $D$  and  $D^-$  choices was best fitted by a linear model in all  $VEH$  groups and in the  $CORT_{ST}$  group (Table 3 & Fig. 4 B, D). Instead, an exponential or inhibitory  $I_{max}$  model best fitted the  $A$ ,  $A^+$  and  $D^-$  choices in  $CORT_{LT}$  group (Fig. 4 F and Table 3). However, a linear model best fitted the  $D$  choice in the  $CORT_{LT}$  group, supporting the results obtained above, showing that  $D$  was the only choice not to be impacted in  $CORT_{LT}$  mice (Table 2). All fits reached satisfactory adequacy criteria (Table 1 and Fig. 4 B, D, F) (see Table 4).

3.5. Analysis of switch strategies along the task

To get better insight and to further illustrate the dissimilar strategic switch between disadvantageous ( $D$  &  $D^-$ ) and advantageous ( $A$  &  $A^+$ ) choices in  $VEH$ - and  $CORT$ -treated groups, the fitted curves for  $A^+$ ,  $A$ ,  $D$  and  $D^-$  were plotted in mirror against the number of trials, or against the total number of quinine pellets obtained along the task (Fig. 4). The number of quinine pellets that mice obtained decreased with the number of trials since the taste of quinine is perceived as a penalty that mice learned to avoid. Thus, when the number of trials increase, mice adopted an avoidance behaviour by changing their strategy, i.e. choosing holes that gave fewer quinine pellets. We thus studied how  $CORT$  administration modified this avoidance strategies by analysing the switches between disadvantageous (that give more quinine pellets) to advantageous (that give less quinine pellets) choices.

As shown in Fig. 3 and Tables 1 & 2,  $VEH$ -treated mice, independently of the duration of the treatment, did not modify the sampling from the  $A$  option, and switched from  $D/D^-$  to  $A^+$  but not from  $D/D^-$  to  $A$ , whereas  $CORT$ -treated mice switched both  $s$  from  $D/D^-$  to  $A$  and  $A^+$  (Fig. 4 C, E). In  $VEH$  groups, a first decisional switch from  $D^-$  to  $A^+$  option was observed at trial 50, when 23 quinine pellets had cumulated

and then a second switch was observed from  $D$  to  $A^+$  after 80 trials and 20 quinine pellets (Fig. 4 A, B). In  $CORT_{ST}$  mice, three switches were observed. A first switch from  $D^-$  to  $A^+$  (80 trials/23 quinine pellets), a second from  $D$  to  $A^+$  (100 trials/ 21 quinine pellets) and a third switch from  $D$  to  $A$  (135 trials/15–16 quinine pellets) (Fig. 4 C, D). In  $CORT_{LT}$  mice, three switches were also observed: A first switch was observed from  $D/D^-$  to  $A$  (10 trials/23 quinine pellets), which occurred earlier than in  $CORT_{ST}$  mice (100 trials/21 quinine pellets) (Fig. 4 C, D, E, F). Then, a second switch from  $D^-$  to  $A^+$  (80 trials/ 16 quinine pellets) and a third one from  $D$  to  $A^+$  (110/14 quinine pellets). Namely, mice from  $VEH$  and  $CORT_{ST}$  groups first redirected their choices from  $D^-$  to  $A^+$  (80 trials/24 quinine pellets) and then from  $D$  to  $A^+$  (80 trials/20 quinine pellets) in  $VEH$  and 100 trials/21 quinine pellets in  $CORT_{ST}$ .  $CORT_{ST}$  mice finally redirected their choices from  $D$  to  $A$  (100 trials/15–16 quinine pellets), while animals from the  $CORT_{LT}$  group switched first from  $D/D^-$  to  $A$  (10 trials/23 quinine pellets) and then from  $D^-$  to  $A^+$  (80 trials/16 quinine pellets), and finally from  $D$  to  $A^+$  (110 trials, 14 quinine pellets) (Fig. 4).

4. Discussion

The main goal of this investigation was to study the influence of cumulative stress on decision-making performance and choice strategy in female mice using a new mGT. Our results show that exogenous  $CORT$  exposure differentially influences decisional dimensions of goal-directed behaviour in female mice, and specifically affects choice strategy in a cumulative-dependent manner. Moreover, behavioural adaptation following prolonged  $CORT$  exposure in female mice seems to be grounded in an accentuated sensitivity to penalties, similarly to our previous observations in male mice (Cabeza et al., 2021a). This study therefore offers new scientific evidence on the relationship between stress and adaptive decision-making in female mice.

The process of decision-making and the quality of the choices are influenced by the presence of stressors, the impact of which aggravates when their presence is prolonged. In previous studies, we demonstrated that prolonged exposure to  $CORT$  disrupts decision-making under uncertainty in a valued-based gambling task in male mice (Cabeza et al., 2021a) by delaying the encoding of the task's contingencies necessary for reward responsiveness. Concomitant to decisional deficits, male mice chronically treated with  $CORT$  present higher emotionality levels reminiscent of human stress-related symptomatology. However, published preclinical data provided evidence of the distinctive stress response induced by  $CORT$  administration in female mice, which seemingly present milder behavioural alterations than male mice

Table 3

Comparison of the fits (extra sum-of-squares  $F$  test) for each possible choice ( $LT$  vs.  $ST$  or  $CORT$  vs  $VEH$ ).

		Long treatment (LT) vs Short treatment (ST)		CORT vs VEH	
		VEH	CORT	ST	LT
Advantageous	$p$	0.3150	<0.0001	N.A.	N.A.
	$F$ (DFn, DFd)	1.032 (1, 46)	75.37 (2, 44)	N.A.	N.A.
Very Advantageous	$p$	0.6918	<0.0001	0.0019	<0.0001
	$F$ (DFn, DFd)	0.5617 (4, 40)	26.40 (4, 40)	5.170 (4, 40)	19.96 (4, 40)
Disadvantageous	$p$	0.7814	<0.0001	0.0035	0.0354
	$F$ (DFn, DFd)	0.4366 (4, 40)	9.125 (4, 40)	4.666 (4, 40)	2.865 (4, 40)
Very disadvantageous	$p$	0.0791	<0.0001	0.1067	<0.0001
	$F$ (DFn, DFd)	2.275(4, 38)	13.30 (4, 40)	2.043 (4, 40)	10.33 (4, 38)

The global fits were compared (extra sum-of-squares  $F$  test) to test whether curves for two groups are better fitted by a single set of parameters ( $p > 0.05$ , n.s., meaning that the same model is shared by the two groups) or by distinct parameters (significant  $p$  values  $< 0.05$ , meaning that the two curves are fitted by distinct models). (N. A.: not applicable).

**Table 4**  
Parameters estimated from the choice (%) fitting as a function of the number of quinine obtained by the animals along the task.

		Short Treatment (ST)		Long Treatment (LT)	
		VEH	CORT	VEH	CORT
<b>Advantageous (A)</b>	<b>Model type</b>	<b>Constant</b>	<b>Linear</b>	<b>Constant</b>	<b>Imax sigmoid</b>
	Constant value (% A)	25.4 (3.4 %)		26.7 (3.6 %)	
	Slope		-0.6 (34.0 %)		
	E <sub>0</sub>				48.9 (2.1 %)
	Imax (%)				17.6 (39.1 %)
	IT <sub>50</sub> (n of quinine)				18.64 (8.5 %)
	γ (sigmoidicity coefficient)				12.3 (73.9 %)
	r <sup>2</sup>	na	0.28	na	0.72
<b>Very Advantageous (A<sup>+</sup>)</b>	<b>Model type</b>	<b>Linear</b>	<b>Linear</b>	<b>Linear</b>	<b>Exponential</b>
	Slope	-2.29 (9.09 %)	-1.87 (9.9 %)	-2.22 (9.1 %)	
	exp coefficient				0.089 (11.2 %)
	C <sub>0</sub> (%)				68.2 (14.7 %)
	r <sup>2</sup>	0.85	0.82	0.85	0.75
<b>Disadvantageous (D)</b>	<b>Model type</b>	<b>Linear</b>	<b>Linear</b>	<b>Linear</b>	<b>Linear</b>
	Slope	1.79 (8.6 %)	1.46 (10.1 %)	1.66 (12.6 %)	1.66 (7.3 %)
	r <sup>2</sup>	0.86	0.82	0.74	0.90
<b>Very Disadvantageous (D<sup>-</sup>)</b>	<b>Model type</b>	<b>Linear</b>	<b>Linear</b>	<b>Linear</b>	<b>Exponential</b>
	Slope	0.86 (11.8 %)	1.014 (13.16 %)	1.06 (10.6 %)	
	exp coefficient				0.088 (11.3 %)
	C <sub>0</sub> (%)				3.7 (13.8 %)
	r <sup>2</sup>	0.77	0.72	0.82	0.71

Data represent the estimated parameters (CV%). No statistical differences were observed between the experimental groups, and linear equations were not suitable to fit data from CORT<sub>LT</sub> animals.

(Mekiri et al., 2017; Yohn et al., 2019; Yohn et al., 2019), yet still present (Ramadan et al., 2022; Guilloux et al., 2011; Kokras et al., 2021). Our results from the FCS evaluation align with this line. CORT-treated female mice exhibit a deteriorated fur coat at the 1st, 5th, or 8th week of exposure depending on the group (ST or LT) when compared to the control group. However, their FCS scores remain very low compared to the levels typically reported in male CORT-treated animals in the literature, where deterioration becomes evident as early as the 3rd week of treatment (Cabeza et al., 2021a,b). This limited efficiency of exogenous CORT administration to impact the fur coat state of female mice, which was firstly attributed to the influence of the hormonal cycle and disputed later on (Mekiri et al., 2017; Guilloux et al., 2011), most probably results from sexually dimorphic mechanisms of glucocorticoids feedback (Zorn et al., 2017; Duma et al., 2010; Bale and Epperson, 2017; Bangasser and Valentino, 2014; Kudielka and Kirschbaum, 2005). The interaction between the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) and hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axes is well-known (Carey et al., 1995; Mastorakos et al., 2006; Viau, 2002). For example, high circulating CORT levels cause temporary disruption of the oestrous cycle in virgin females (Ma et al., 1998; Pollard and Cairncross, 1977; Brummelte and Galea, 2010) and some studies report increased CORT response to various stressors by oestradiol (Viau and Meaney, 1991; Figueiredo et al., 2007). In line with previous recommendations (Pellman et al., 2017), we chose not to actively control the oestrous stage during the experimental assessment, as phase-specific phenomena of the oestrous cycle are not the primary focus of this study. Additionally, the natural variability in oestrous cycle length and hormone levels, coupled with the extended duration of multi-week gambling tasks, implies that the cumulative impact of hormonal fluctuations is likely to balance out over time, potentially masking any significant influence of a specific oestrous phase on behavioural performance. However, and since the absence of these measurements could limit full interpretation of the results, future investigation may include tracking the oestrous cycle of female mice through the behavioural evaluation in order to exclude putative effects from CORT-induced acyclicity.

Together with epidemiological data pointing at women as more vulnerable to the development of neuropsychiatric conditions consequence of chronic stress (McCarthy et al., 2012), this first result motivated us to further investigate the cumulative effect of CORT exposure on decision-making under uncertainty and risk in female mice.

The final netscores obtained from the new gambling task show that CORT administration did not significantly affect overall mGT performance (Fig. 2 B), neither after a short nor a long exposure. However, the netscore calculation method involves pooling the advantageous (the sum of A and A<sup>+</sup> choices) and disadvantageous choices (the sum of D and D<sup>-</sup>) but does not differentiate the alternatives. Our modelling approach allow us to examine the four alternatives in VEH- and CORT-treated animals and thus to differently approach CORT-induced stress effects on decision-making in our female mice. The analysis of the parameters of each option (A, A<sup>+</sup>, D and D<sup>-</sup>) and within each group, showed that final performance (described by E<sub>max</sub> or A<sub>max</sub> for gaining options, or by I<sub>max</sub> for detrimental options) was not significantly different between VEH- and CORT-treated animals for A<sup>+</sup>, D and D<sup>-</sup> options. However, for the option A, A<sub>max</sub> is approximately 2 times higher in CORT<sub>LT</sub> mice than in VEH<sub>LT</sub> mice, evidencing a clear behavioral difference between CORT- and VEH-treated mice in the LT condition, but not in the ST condition. Our data also evidenced an earlier abandonment of the most disadvantageous option (D<sup>-</sup>) in CORT<sub>LT</sub> mice compared to VEH<sub>LT</sub> mice. Taken together our data indicate that CORT<sub>LT</sub> mice adapt their strategy to quickly reduce the penalties and maximize their gain. Hence, they first switch from D/D<sup>-</sup> to A option after 10 trials, then from D<sup>-</sup> to A<sup>+</sup> after 80 trials and finally from D to A<sup>+</sup> after 110 trials. This strategy differs from VEH-treated mice which do not show any switch in favour of the A option but rather switch towards the A<sup>+</sup> alternative. Hence, they show a first switch from D<sup>-</sup> to A<sup>+</sup> after 50 trials and thus a second switch from D to A<sup>+</sup> after 80 trials. Finally, the strategy of CORT<sub>LT</sub> mice also differs from that of CORT<sub>ST</sub> mice since the latter first switch from D<sup>-</sup> to A<sup>+</sup> after 80 trials, then from D to A<sup>+</sup> after 100 trials and then from D to A after 135 trials (Fig. 4). It is also worth noting that the switch from D<sup>-</sup> to A<sup>+</sup> occurs at the same time in CORT<sub>ST</sub> and CORT<sub>LT</sub> mice (80 trials) but corresponds to different amounts of quinine pellets obtained: CORT<sub>LT</sub> mice received less quinine pellets (16) than CORT<sub>ST</sub> mice (24) after 80 trials. In summary, CORT<sub>LT</sub>-treated mice rapidly reduced their penalties by first favouring A and then the A<sup>+</sup> option. They had reduced their penalties by 30.4 % after 80 trials, whereas CORT<sub>ST</sub>-treated mice, by switching first from D<sup>-</sup> to A<sup>+</sup>, then from D to A<sup>+</sup> and finally from D to A, reduced their penalties only by 16.6 % after 100 trials. This different strategy between CORT<sub>ST</sub> and CORT<sub>LT</sub> groups and in particular, the very early switch from D/D<sup>-</sup> to A in CORT<sub>LT</sub> mice revealed by our modelling approach, might explain the significantly different lose-shift scores

observed between these two groups at the beginning, but not at the end of the task (Fig. 2 D). The modification of the strategic kinetics of the decisional process towards the maximisation of gain and reduction of loss (penalties) in CORT<sub>17</sub>-treated female mice agrees with our previous data in male individuals showing that chronic CORT exposure delayed reward responsiveness in a maze-based gambling task, hence the encoding of contingencies required to settle on advantageous choices towards optimal decision-making (Cabeza et al., 2021a).

To further substantiate the results presented above, we investigated the contribution of two different behavioural variables, i.e. win-stay and lose-shift, on animals' mGT performance. Along the task, female mice progressively favoured the options that most often offered a positive outcome, while learning to cope with penalties. The lose-shift strategy decreased as uncertainty was reduced through sequential sampling of the options, transitioning to a focus on risk management as the probabilities of outcomes became clearer, which led to a diminished reactivity to penalties. In this context, the hedonic impact of rewards and penalties seemingly guided female mice behaviour in a similar manner than it has been shown in male mice. However, the lose-shift scores observed in this study (mean values lower than 40 % at the beginning of the task) are notably lower than those of our previous study in male mice (around 70 %) (Cabeza et al., 2021a; Chen et al., 2021). This might result from the different nature of the protocols (maze-based vs. operant task), but also might reflect a different use of information prior to the choice between available options in males and females, in accord with the literature (Orsini and Setlow, 2017). Together with the results obtained from our modelling approach, the evaluation of the behavioural variables suggests that stress results in an accentuated sensitivity to penalties that emerges as a cumulative effect of CORT in female mice. This interpretation complies with that pointed by Cross, Copping and Campbell (2011), in which females show a pronounced sensitivity to penalty and a hyposensitivity to rewards, as a protective mean to assure reproductive success.

## 5. Conclusion

The results presented here confirm that CORT administration is a useful mean to address cognitive adaptability under stress in mice and extends its suitability to female individuals. To our knowledge, this is the first time that the cumulative effect of CORT exposure on decision-making under uncertainty and risk is evaluated in female mice. Our results point to a phenomenon of decisional transition occurring between 5 and 8 weeks of CORT exposure in female mice that merits further investigation. Through a transdisciplinary approach, we took advantage of a modelling method to model decisional performance and to compare the dynamics characterizing the decisional strategies of the experimental groups evaluated. It allowed identifying behavioural effects of CORT exposure that were less or not approachable by classical analyses, by considerably increasing their resolution in the identification of the decisional exploration/uncertainty-to-exploitation/risk switch during the task. Our results are in line with previous studies suggesting that chronic exposure to stress shapes choice strategy by modifying the hedonic value of penalties, i.e. by rendering the individuals more sensitive to negative outcomes, and therefore biasing their ability to adaptively behave in a dynamic environment. Future behavioural studies including experimental dynamic manipulation of the hedonic values of rewards and penalties might help to better understand the cognitive processes sub-serving choice strategy in neuropsychiatric contexts, in males and females.

## CRedit authorship contribution statement

**Stéphanie Cramoisy:** Writing – original draft, Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Lidia Cabeza:** Writing – original draft, Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

**Bahrie Ramadan:** Writing – review & editing, Data curation. **Christophe Houdayer:** Writing – review & editing, Data curation. **Emmanuel Haffen:** Writing – review & editing, Resources, Investigation, Funding acquisition. **David Belin:** Writing – review & editing, Investigation. **Yvan Peterschmitt:** Writing – original draft, Validation, Supervision, Methodology, Investigation, Conceptualization. **Fanchon Bourasset:** Writing – original draft, Validation, Supervision, Methodology, Investigation, Formal analysis, Conceptualization.

## Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## Acknowledgements

The authors thank the Animal Facilities of Besançon for technical support and Pr Yann Pellequer for the quinine treatment of the food rewards.

## Funding information

This work was supported by the Université Marie et Louis Pasteur and the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM).

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2025.149546>.

## Data availability

The authors do not have permission to share data.

## References

- Ajayi, A.F., Akhigbe, R.E., 2020. Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update. *Fertil. Res. Pract.* 6, 1–15. <https://doi.org/10.1186/s40738-020-00074-3>.
- Alshammari, T.K., 2021. Sexual dimorphism in pre-clinical studies of depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 105, 110120. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2020.110120>.
- Ayyar, V.S., Jusko, W.J., 2020. Transitioning from basic toward systems pharmacodynamic models: Lessons from corticosteroids. *Pharmacol. Rev.* 72, 414–438. <https://doi.org/10.1124/pr.119.018101>.
- Bale, T.L., Epperson, C.N., 2015. Sex differences and stress across the lifespan. *Nat. Neurosci.* 18, 1413–1420. <https://doi.org/10.1038/nn.4112>.
- Bale, T.L., Epperson, C.N., 2017. Sex as a Biological Variable: Who, What, When, Why, and How. *Nature Publishing Group*. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.215>.
- Bangasser, D.A., Valentino, R.J., 2014. Sex differences in stress-related psychiatric disorders: Neurobiological perspectives. *Front. Neuroendocrinol.* 35, 303–319. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.03.008>.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., Anderson, S.W., 1994. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50, 7–15. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3).
- Brand, M., Recknor, E.C., Grabenhorst, F., Bechara, A., 2007. Decisions under ambiguity and decisions under risk: Correlations with executive functions and comparisons of two different gambling tasks with implicit and explicit rules. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 29, 86–99. <https://doi.org/10.1080/13803390500507196>.
- Brummelte, S., Galea, L.A.M., 2010. Chronic high corticosterone reduces neurogenesis in the dentate gyrus of adult male and female rats. *Neuroscience* 168, 680–690. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.04.023>.
- Butcher, E.C., Berg, E.L., Kunkel, E.J., 2004. Systems biology in drug discovery. *Nat. Biotechnol.* 22, 1253–1259. <https://doi.org/10.1038/nbt1017>.
- Cabeza, L., Giustiniani, J., Chabin, T., Ramadan, B., Joucla, C., Nicolier, M., Pazart, L., Haffen, E., Fellmann, D., Gabriel, D., Peterschmitt, Y., 2020. Modelling decision-making under uncertainty: A direct comparison study between human and mouse gambling data. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 31, 58–68. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.11.005>.
- Cabeza, L., Ramadan, B., Giustiniani, J., Houdayer, C., Pellequer, Y., Gabriel, D., Fauconnet, S., Haffen, E., Risold, P.-Y., Fellmann, D., Belin, D., Peterschmitt, Y., 2021a. Chronic exposure to glucocorticoids induces suboptimal decision-making in

- mice. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 46, 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.europharm.2021.01.094>.
- Cabeza, L., Ramadan, B., Cramoisy, S., Houdayer, C., Haffen, E., Risold, P.-Y., Fellmann, D., Peterschmitt, Y., 2021b. Chronic distress in male mice impairs motivation compromising both effort and reward processing with altered anterior insular cortex and basolateral amygdala neural activation. *Front. Behav. Neurosci.* 15, 717701. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.717701>.
- Carey, M.P., Deterd, C.H., De Koning, J., Helmerhorst, F., De Kloet, E.R., 1995. The influence of ovarian steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal regulation in the female rat. *J. Endocrinol.* 144, 311–321. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1440311>.
- Chen, C.S., Kneep, E., Han, A., Ebitz, R.B., Grissom, N.M., 2021. Sex differences in learning from exploration. *Elife* 10, e69748. <https://doi.org/10.7554/eLife.69748>.
- Danhof, M., de Lange, E.C.M., Della Pasqua, O.E., Ploeger, B.A., Voskuyil, R.A., 2008. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling in translational drug research. *Trends Pharmacol. Sci.* 29, 186–191. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.01.007>.
- Daniel, M.L., Cocker, P.J., Lacoste, J., Mar, A.C., Houeto, J.L., Belin-Rauscent, A., Belin, D., 2017. The anterior insula bidirectionally modulates cost-benefit decision-making on a rodent gambling task. *Eur. J. Neurosci.* 46, 2620–2628. <https://doi.org/10.1111/ejn.13689>.
- Darcey, F., Mendez-David, I., Tritschler, L., Gardier, A.M., Guilloux, J.-P., David, D.J., 2014. Learning and memory impairments in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00136>.
- Darcey, F., Gardier, A., Gallard, R., David, D., Guilloux, J.-P., 2016. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. A translational review in animal models of the disease. *Pharmacol. Ther.* 9, 9. <https://doi.org/10.3390/ph9010009>.
- David, D.J., Samuels, B.A., Rainer, Q., Wang, J.-W., Marsteller, D., Mendez, I., Drew, M., Craig, D.A., Guillard, B.P., Guilloux, J.-P., Artyshyn, R.P., Gardier, A.M., Gerald, C., Antonijevic, I.A., Leonardo, E.D., Hen, R., 2009. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 62, 479–493. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.04.017>.
- De Groot, K., Thuri, R., 2018. Disentangling risk and uncertainty: When risk-taking measures are not about risk. *Front. Psychol.* 9, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02194>.
- de Kloet, E.R., Joëls, M., 2024. The cortisol switch between vulnerability and resilience. *Mol. Psychiatry* 29, 20–34. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01934-8>.
- de Visser, L., Homberg, J.R., Mitsogiannis, M., Zeeb, F.D., Rivalan, M., Fitoussi, A., Galhardo, V., van den Bos, R., Winstanley, C.A., Dellu-Hagedorn, F., 2011. Rodent versions of the Iowa gambling task: opportunities and challenges for the understanding of decision-making. *Front. Neurosci.* 5, 109. <https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00109>.
- Dieterich, A., Srivastava, P., Sharif, A., Stech, K., Floeder, J., Yohn, S.E., Samuels, B.A., 2019. Chronic corticosterone administration induces negative valence and impairs positive valence behaviors in mice. *Transl. Psychiatry* 9, 337. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0674-4>.
- Duma, D., Collins, J.B., Chou, J.W., Cidlowski, J.A., 2010. Sexually dimorphic actions of glucocorticoids provide a link to inflammatory diseases with gender differences in prevalence. *Sci. Signal.* 3, 1–11. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2001077>.
- Figueiredo, H.F., Ulrich-Lai, Y.M., Choi, D.C., Herman, J.P., 2007. Estrogen potentiates adrenocortical responses to stress in female rats. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 292, 1–40. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00102.2006>.
- Gabrielsson, J., Weiner, D., 2007. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: concepts and applications, Fourth Ed. Apotekarsocieteten, Stockholm.
- Georgiou, P., Zanos, P., Bhat, S., Tracy, J.K., Merchant, J.J., McCarthy, M.M., Gould, T.D., 2018. Dopamine and stress system modulation of sex differences in decision making. *Neuropsychopharmacology* 43, 313–324. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.161>.
- Giustini, J., Gabriel, D., Nicolier, M., Monnin, J., Haffen, E., 2015. Neural correlates of successful and unsuccessful strategic mechanisms involved in uncertain decision-making. *PLoS One* 10, e0130871. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130871>.
- Giustini, J., Joucla, C., Bennabi, D., Nicolier, M., Chabin, T., Masse, C., Trojak, B., Vandel, P., Haffen, E., Gabriel, D., 2019. Behavioral and electrophysiological arguments in favor of a relationship between impulsivity, risk-taking, and success on the Iowa gambling task. *Brain Sci.* 9, 248. <https://doi.org/10.3390/brainsci9100248>.
- Gorzalka, B., Hanson, L., Harrington, J., Killam, S., Campbell-Meiklejohn, D., 2003. Conditioned taste aversion: modulation by 5-HT receptor activity and corticosterone. *Eur. J. Pharmacol.* 471, 129–134. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01790-4](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01790-4).
- Guilloux, J.P., Seney, M., Edgar, N., Sibille, E., 2011. Integrated behavioral z-scoring increases the sensitivity and reliability of behavioral phenotyping in mice: Relevance to emotionality and sex. *J. Neurosci. Methods* 197, 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.01.019>.
- Hinkelmann, K., Moritz, S., Botzenhardt, J., Riedesel, K., Wiedemann, K., Kellner, M., Otte, C., 2009. Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. *Biol. Psychiatry* 66, 879–885. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.06.023>.
- Holford, N.H.G., Sheiner, L.B., 1982. Kinetics of pharmacologic response. *Pharmacol. Ther.* 16, 143–166. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(82\)90051-1](https://doi.org/10.1016/0163-7258(82)90051-1).
- Kalueff, A.V., Tuohimaa, P., 2004. Experimental modeling of anxiety and depression. *Acta Neurobiol. Exp. (wars)* 64, 439–448.
- Kokras, N., Krokida, S., Varoudaki, T.Z., Dalla, C., 2021. Do corticosterone levels predict female depressive-like behavior in rodents? *J. Neurosci. Res.* 99, 324–331. <https://doi.org/10.1002/jnr.24686>.
- Kodielka, B.M., Kirschbaum, C., 2005. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol. Psychol.* 69, 113–132. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.11.009>.
- Ma, W., Miao, Z., Novotny, M.V., 1998. Role of the adrenal gland and adrenal-mediated chemosignals in suppression of estrus in the house mouse: The Lee-Boot effect revisited. *Biol. Reprod.* 59, 1317–1320. <https://doi.org/10.1095/biolreprod59.6.1317>.
- Mastorakos, G., Pavlatou, M.G., Mizamtsidi, M., 2006. The Hypothalamic-pituitary-adrenal and the Hypothalamic-pituitary-gonadal axes interplay. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 3, 172–181.
- McCarthy, M.M., Arnold, A.P., Ball, G.F., Blaustein, J.D., de Vries, G.J., 2012. Sex differences in the brain: The not so inconvenient truth. *J. Neurosci.* 32, 2241–2247. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5372-11.2012>.
- McEwen, B.S., 2017. Neurobiological and systemic effects of chronic stress. *Chronic Stress* 1, 247054701769232. <https://doi.org/10.1177/2470547017692328>.
- Mekiri, M., Gardier, A.M., David, D.J., Guilloux, J.-P., 2017. Chronic corticosterone administration effects on behavioral emotionality in female c57b6 mice. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 25, 94–104. <https://doi.org/10.1037/pha0000112>.
- Moisan, M.-P., 2021. Sexual dimorphism in glucocorticoid stress response. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 3139. <https://doi.org/10.3390/ijms22063139>.
- Noller, M., Le Guisquet, A., Belzung, C., 2013. Models of depression: unpredictable chronic mild stress in mice. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 61, 1–17. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph056561>.
- Orsini, C.A., Setlow, B., 2017. Sex differences in animal models of decision making. *J. Neurosci. Res.* 95, 260–269. <https://doi.org/10.1002/jnr.23810>.
- Orsini, C.A., Willis, M.L., Gilbert, R.J., Bizon, J.L., Setlow, B., 2016. Sex differences in a rat model of risky decision making. *Behav. Neurosci.* 130, 50–61. <https://doi.org/10.1037/bne0000111>.
- Orsini, C.A., Trukenbrod, L.M., Wheeler, A.-R., 2022. Regulation of sex differences in risk-based decision making by gonadal hormones: Insights from rodent models. *Behav. Processes* 200, 104663. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2022.104663>.
- Orsini, C.A., Brown, T.E., Hodges, T.E., Alonso-Caraballo, Y., Winstanley, C.A., Becker, J.B., 2022. Neural mechanisms mediating sex differences in motivation for reward: cognitive bias, food, gambling, and drugs of abuse. *J. Neurosci.* 42, 8477–8487. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1378-22.2022>.
- Pêgo, J.M., Sousa, J.C., Almeida, O., Sousa, N., 2009. Stress and the Neuroendocrinology of Anxiety Disorders. In: Stein, M.B., Steckler, T. (Eds.), *Behav. Neurobiol. Anxiety Its Treat.* Springer, Berlin, Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 97–118. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-2009-13>.
- Pellman, B.A., Schuessler, B.P., Tellak, M., Kim, J.J., 2017. Sexually dimorphic risk mitigation strategies in rats. *Eneuro* 4, 1–11. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0288-16.2017>.
- Pérez, P., 2011. Glucocorticoid receptors, epidermal homeostasis and hair follicle differentiation. *Dermatoendocrinol.* 3, 166–174. <https://doi.org/10.4161/derm.15332>.
- Pittaras, E., Callebert, J., Chennaoui, M., Rabat, A., Granon, S., 2016. Individual behavioral and neurochemical markers of unadapted decision-making processes in healthy inbred mice. *Brain Struct. Funct.* 221, 4615–4629. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1192-2>.
- Pizzaagli, D.A., 2014. Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 10, 393–423. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185606>.
- Ploeger, B.A., Van Der Graaf, P.H., Danhof, M., 2009. Incorporating receptor theory in mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 24, 3–15. <https://doi.org/10.2133/dmpk.24.3>.
- Pollard, J., Cairncross, K.D., 1977. Ultrastructural changes in the adenohypophysis, adrenal gland activity, and desynchronization of the oestrous cycle following unpredictable stress in the rat. *Aust. J. Biol. Sci.* 30, 559–572. <https://doi.org/10.1071/BI9770559>.
- Ramadan, B., Cabeza, L., Cramoisy, S., Houdayer, C., Andrieu, P., Millot, J.-L., Haffen, E., Risold, P.-Y., Peterschmitt, Y., 2022. Beneficial effects of prolonged 2-phenylethyl alcohol inhalation on chronic distress-induced anxiety-depressive-like phenotype in female mice. *Biomed. Pharmacother.* 151, 113100. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113100>.
- Reavis, R., Overman, W.H., 2001. Adult sex differences on a decision-making task previously shown to depend on the orbital prefrontal cortex. *Behav. Neurosci.* 115, 196–206. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.115.1.196>.
- Rivalan, M., Valton, V., Serès, P., Marchand, A.R., Dellu-Hagedorn, F., 2013. Elucidating poor decision-making in a rat gambling task. *PLoS One* 8, e82052. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082052>.
- Rosenblitt, J.C., Soler, H., Johnson, S.E., Quadagno, D.M., 2001. Sensation seeking and hormones in men and women: exploring the link. *Horm. Behav.* 40, 396–402. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2001.1704>.
- Schäcke, H., Döcke, W., Asadullah, K., 2002. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol. Ther.* 96, 23–43. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00297-8](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00297-8).
- Singh, V., Schiebener, J., Müller, S.M., Liebherr, M., Brand, M., Buelow, M.T., 2020. Country and sex differences in decision making under uncertainty and risk. *Front. Psychol.* 11, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00486>.
- Stenn, K.S., Paus, R., Dutton, T., Sarba, B., 1993. Glucocorticoid effect on hair growth initiation: a reconsideration. *Skin Pharmacol. Physiol.* 6, 125–134. <https://doi.org/10.1159/00021097>.
- Trukenbrod, L.M., Cooper, E.M., Orsini, C.A., 2023. Cognitive mechanisms underlying decision making involving risk of explicit punishment in male and female rats. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 23, 248–275. <https://doi.org/10.3758/s13415-022-01052-6>.

- Van den Bos, R., Den Heijer, E., Vlaar, S., Houx, B., 2009. Exploring gender differences in decision-making using the Iowa Gambling Task. *Behav. Brain Res.* 200, 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.05.015>.
- Van den Bos, R., Lasthuis, W., den Heijer, E., van der Harst, J., Spruijt, B., 2006. Toward a rodent model of the Iowa gambling task. *Behav. Res. Methods* 38, 470–478. <https://doi.org/10.3758/BF03192801>.
- Van den Bos, R., Jolles, J., Van der Knaap, L., Baars, A., De Visser, L., 2012. Male and female Wistar rats differ in decision-making performance in a rodent version of the Iowa Gambling Task. *Behav. Brain Res.* 234, 375–379. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.015>.
- Van den Bos, R., Homberg, J., de Visser, L., 2013. A critical review of sex differences in decision-making tasks: Focus on the Iowa Gambling Task. *Behav. Brain Res.* 238, 95–108. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.002>.
- Verbruggen, L.A., Salomon, D.S., Greene, R.M., 1981. Inhibition of collagen and sulfated glycosaminoglycan synthesis in neonatal mouse dermal fibroblasts by corticosterone. *Biochem. Pharmacol.* 30, 3285–3289. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(81\)90600-6](https://doi.org/10.1016/0006-2952(81)90600-6).
- Viau, V., 2002. Functional cross-talk between the hypothalamic-pituitary-gonadal and -Adrenal axes. *J. Neuroendocrinol.* 14, 506–513. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2002.00798.x>.
- Viau, V., Meaney, M.J., 1991. Variations in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress during the estrous cycle in the rat. *Endocrinology* 129, 2503–2511. <https://doi.org/10.1210/endo-129-5-2503>.
- Whirledge, S., DeFranco, D.B., 2018. Glucocorticoid signaling in health and disease: insights from tissue-specific GR knockout mice. *Endocrinology* 159, 46–64. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00728>.
- Yohn, C.N., Ashamalla, S.A., Bokka, L., Gergues, M.M., Garino, A., Samuels, B.A., 2019. Social instability is an effective chronic stress paradigm for both male and female mice. *Neuropharmacology* 160, 107780. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107780>.
- Yohn, C.N., Dieterich, A., Bazer, A.S., Maita, I., Giedraitis, M., Samuels, B.A., 2019. Chronic non-discriminatory social defeat is an effective chronic stress paradigm for both male and female mice. *Neuropsychopharmacology* 44, 2220–2229. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0520-7>.
- Zeeb, F.D., Robbins, T.W., Winstanley, C.A., 2009. Serotonergic and dopaminergic modulation of gambling behavior as assessed using a novel rat gambling task. *Neuropsychopharmacology* 34, 2329–2343. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.62>.
- Zorn, J.V., Schür, R.R., Boks, M.P., Kahn, R.S., Joëls, M., Vinkers, C.H., 2017. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 77, 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.036>.

892 Psychol. Bull. 137 (2011) 97–130. <https://doi.org/10.1037/a0021591>.

## 893 11. Supplementary

894 **Figure S1: Advantageous (A), Very advantageous (B), Disadvantageous (C) and very disadvantageous (D)**  
895 **choices plotted against the mGT trials obtained in VEH (vehicle) mice administered with a short (ST) or**  
896 **long (LT) VEH treatment.** Points are means of observed data (n=9-10 mice/group) and lines are the estimated  
897 best fits. The fits of the observed data in ST and LT groups are not significantly different, whatever the choice (A,  
898 A+, D or D+). The blue line represents shared fits between ST and LT groups.

899

900 **Figure S2: Comparisons of fits between VEH and CORT mice. Each choice (%) (Advantageous (A-B), very**  
901 **advantageous (C-D), disadvantageous (E-F) and very disadvantageous (G-H)) is plotted against the mGT**  
902 **trials obtained in mice administered with a short (ST: A, C, E, G) or long (LT: B, D, F, H) vehicle (VEH) or**  
903 **corticosterone (CORT) treatment.** Points are means of observed data (n=9-10 mice/group) and lines are the  
904 estimated best fits. For the very disadvantageous choice, fits of the observed data in VEH<sub>ST</sub> and CORT<sub>ST</sub> are not  
905 significantly different; the blue line represents shared fits between VEH<sub>ST</sub> and CORT. All the other fits are  
906 significantly different between VEH and CORT groups. Note that for the advantageous choice, the observed data  
907 in VEH and CORT groups cannot be fitted with the same equation: VEH are fitted by a constant equation whereas  
908 CORT are fitted by an *E<sub>max</sub>* model. Hence, comparisons between fits and parameters are not possible for the A  
909 option. For other options, parameters which are significantly different between CORT and VEH groups are  
910 indicated in each panel. For the disadvantageous choice, no parameter is significantly different between VEH and  
911 CORT, irrespective of the treatment's duration (E,F). \*p<0.05 and \*\*p<0.01 when compared VEH and CORT  
912 groups.

913

914 **Figure S3: Advantageous (A), Very advantageous (B), Disadvantageous (C) and very disadvantageous (D)**  
915 **choices plotted against the mGT trials obtained in CORT (corticosterone) mice administered with a short**  
916 **(ST) or long (LT) CORT treatment.** Points are means of observed data (n=9-10 mice/group) and lines are the  
917 estimated best fits. The fits of the observed data in ST and LT groups are significantly different, whatever the  
918 choice (A, A+, D or D+). Parameters which are significantly different between St and LT groups are indicated in  
919 each panel.

Figure S1

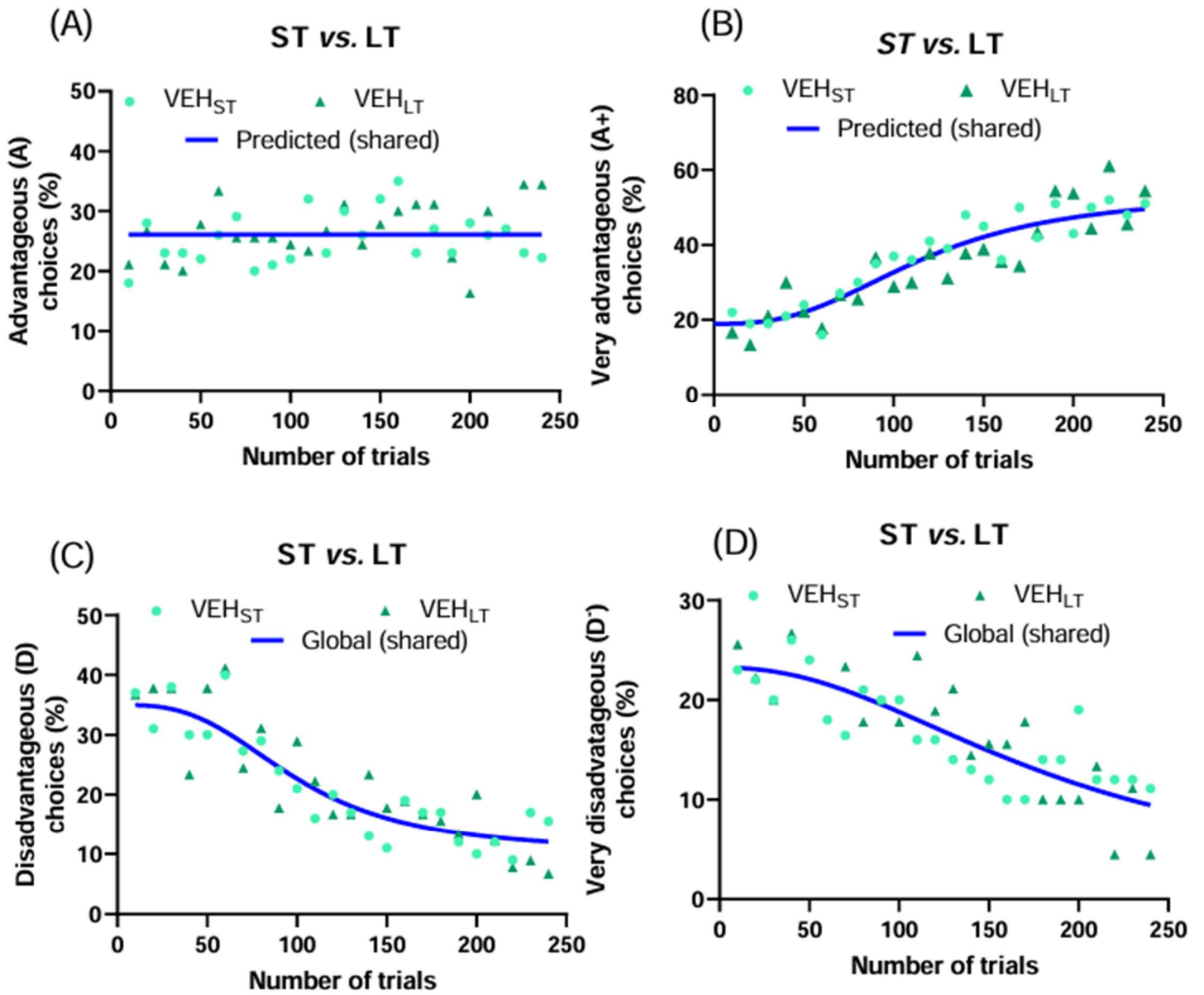


Figure S2

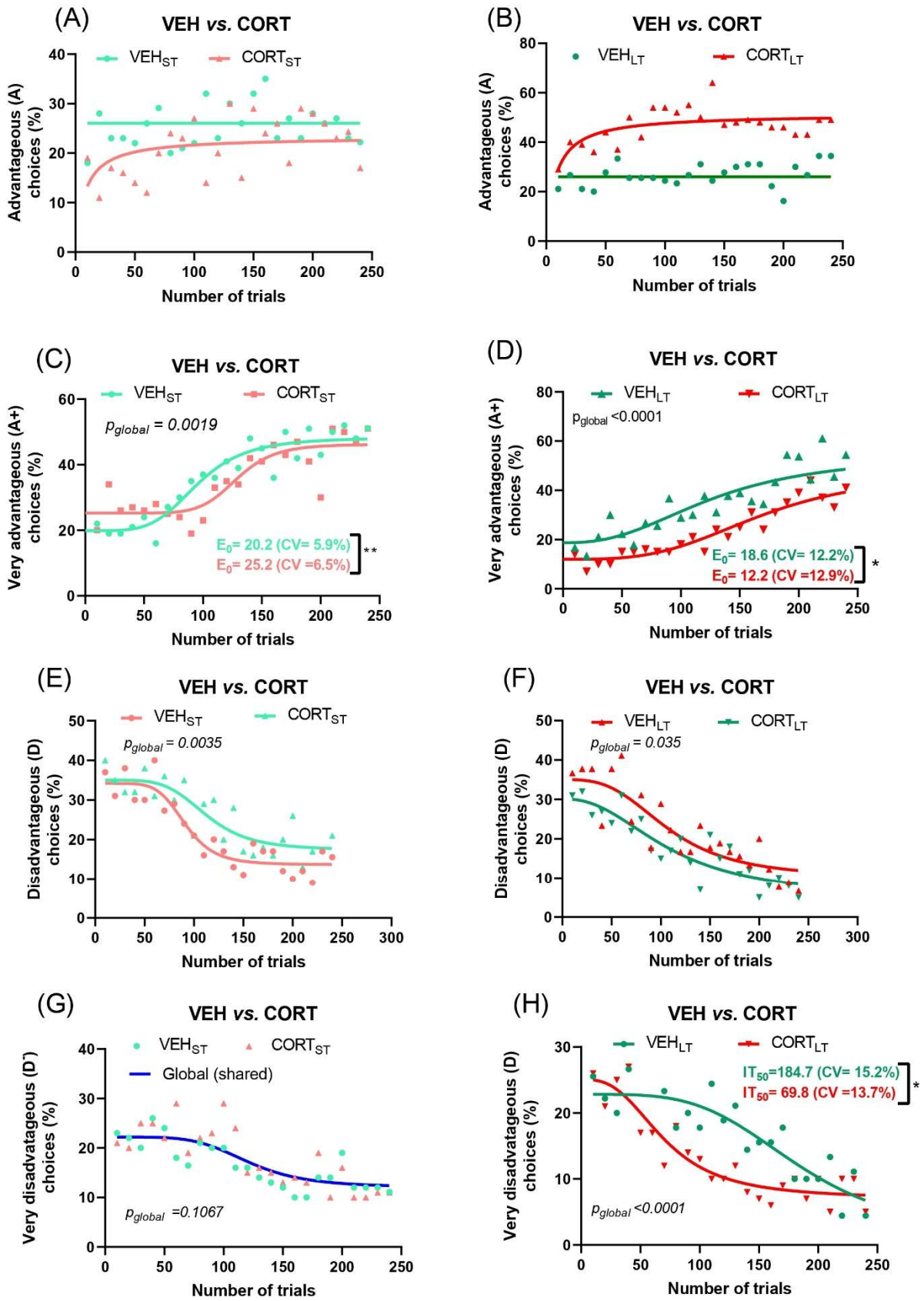
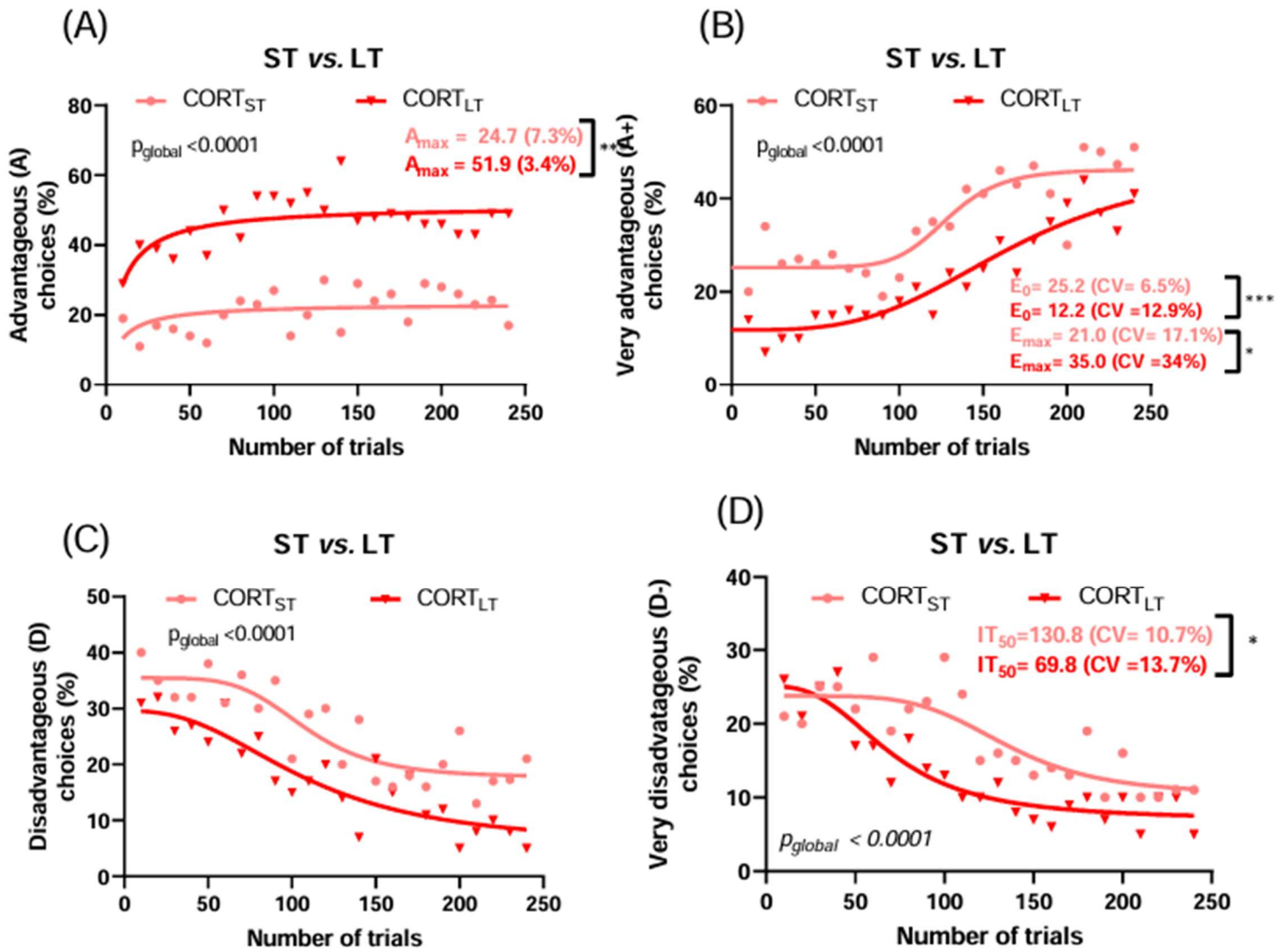


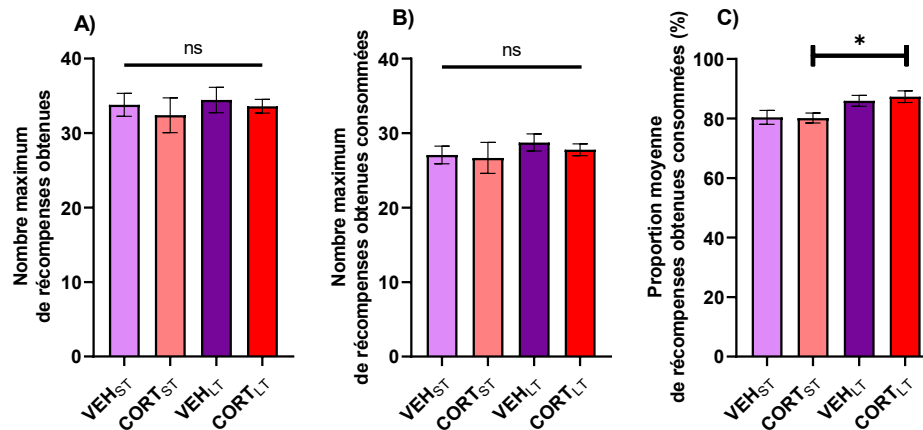
Figure S3



## 2. Données complémentaires

### 2.1 Consommation dans le mGT

Chez les femelles, il n'existe aucune différence significative entre les groupes quant au nombre maximum de récompenses obtenues au cours de la tâche de mGT (Nombre maximum de récompense obtenues  $\pm$  SEM : VEH<sub>ST</sub>=33.80 $\pm$ 1.53 ; VEH<sub>LT</sub>=34.44 $\pm$ 1.70 ; CORT<sub>ST</sub>=32.40 $\pm$ 2.34 ; CORT<sub>LT</sub>=33.60 $\pm$ 0.92) [UMW, nombre maximum de récompense obtenues, VEH<sub>ST</sub> vs. VEH<sub>LT</sub> : Z=-0.29, p=0.774 ; CORT<sub>ST</sub> vs. CORT<sub>LT</sub> : Z=0.61, p=0.543 ; VEH<sub>ST</sub> vs. CORT<sub>ST</sub> : Z=0.00, p=1.000 ; VEH<sub>LT</sub> vs. CORT<sub>LT</sub> : Z=0.62, p=0.538] (**Figure 8A**). Le nombre maximum de récompense obtenues consommées au cours de la tâche de mGT n'est pas non plus significativement différent entre les groupes (Nombre maximum de récompense consommées  $\pm$  SEM : VEH<sub>ST</sub>=27.10 $\pm$ 1.18 ; VEH<sub>LT</sub>=28.78 $\pm$ 1.15 ; CORT<sub>ST</sub>=26.70 $\pm$ 2.09 ; CORT<sub>LT</sub>=27.80 $\pm$ 0.80) [UMW, nombre maximum de récompense obtenues consommées, VEH<sub>ST</sub> vs. VEH<sub>LT</sub> : Z=-0.66, p=0.507 ; CORT<sub>ST</sub> vs. CORT<sub>LT</sub> : Z=-0.08, p=0.939 ; VEH<sub>ST</sub> vs. CORT<sub>ST</sub> : Z=-0.08, p=0.939 ; VEH<sub>LT</sub> vs. CORT<sub>LT</sub> : Z=0.66, p=0.510] (**Figure 8B**). La proportion moyenne de récompenses obtenues consommées (Proportion moyenne de récompenses obtenues consommées  $\pm$  SEM : VEH<sub>ST</sub>=80.40 $\pm$ 2.34 ; VEH<sub>LT</sub>=85.93 $\pm$ 1.83 ; CORT<sub>ST</sub>=80.15 $\pm$ 1.66 ; CORT<sub>LT</sub>=87.33 $\pm$ 1.95) ne diffère pas significativement entre les deux groupes VEH [UMW, proportion moyenne de récompenses obtenues consommées, VEH<sub>ST</sub> vs. VEH<sub>LT</sub> : Z=-1.55, p=0.121], ni entre les animaux traités à la CORT et leur VEH [UMW, proportion moyenne de récompenses obtenues consommées, VEH<sub>ST</sub> vs. CORT<sub>ST</sub> : Z=-0.08, p=0.940 ; VEH<sub>LT</sub> vs. CORT<sub>LT</sub> : Z=-0.65, p=0.514]. Les CORT<sub>LT</sub> consomment, en moyenne, une proportion de récompenses obtenues significativement plus importante que les CORT<sub>ST</sub> [UMW, proportion moyenne de récompenses obtenues consommées, CORT<sub>ST</sub> vs. CORT<sub>LT</sub> : Z=-2.42, p<0.05] (**Figure 8C**).



**Figure 8 – Evaluation de la consommation des récompenses obtenues dans le mGT chez les femelles.**

(A) Le nombre maximum de récompenses obtenues pendant la tâche ne montre pas de différence significative entre les groupes expérimentaux. (B) Le nombre maximum de récompenses obtenues consommées n'est pas statistiquement différent entre les groupes. (C) La proportion moyenne de récompenses obtenues consommées ne diffère pas significativement entre les groupes VEH et entre les animaux traités à la CORT et leurs véhicules correspondants. Cependant, les souris CORTLT consomment, en moyenne, une proportion significativement plus élevée de récompenses obtenues par rapport aux CORTST. (U de Mann-Whitney : non significatif, ns ;  $p < 0,05$ , \*).

## 2.2 Mise en relation des résultats du mGT, du CAR et du NSF

Les performances globales et stratégies dans le mGT, la latence de consommation dans le NSF et la latence de chute dans le CAR (voir **partie II des résultats**) ont été analysées par des corrélations de rang de Spearman (**Tableau 2**). Chez les souris femelles, aucune corrélation significative n'a été identifiée entre la latence de consommation dans le NSF ou la latence de chute dans le CAR et les performances dans le mGT ou les comportements *win-stay* et *lose-shift*. Les résultats des femelles ne montrent pas de liens significatifs entre les autres variables étudiées. Ainsi, les aspects comportementaux évalués dans ces différents tests (CAR, NSF et mGT) ne sont pas liés statistiquement chez les femelles.

Variables comparées	Corrélation de Spearman (r)	p-value
Femelles		
NSF & Netscore bloc <sub>1</sub>	0.17	0.308
NSF & Netscore bloc <sub>6</sub>	0.01	0.973
NSF & win-stay <sub>Début</sub>	0.1	0.546
NSF & win-stay <sub>Fin</sub>	-0.08	0.608
NSF & Lose-shift <sub>Début</sub>	-0.2	0.229
NSF & Lose-shift <sub>Fin</sub>	0.07	0.655
CAR & Netscore bloc <sub>1</sub>	0.02	0.901
CAR & Netscore bloc <sub>6</sub>	-0.1	0.548
CAR & win-stay <sub>Début</sub>	0	0.991
CAR & win-stay <sub>Fin</sub>	-0.04	0.833
CAR & Lose-shift <sub>Début</sub>	-0.08	0.647
CAR & Lose-shift <sub>Fin</sub>	0.1	0.56

Tableau 2 - Corrélations entre les performances globales dans la tâche de pari en chambre opérante, la latence de consommation dans le test de consommation inhibée par la nouveauté (NSF) et la latence de chute dans le test d'évitement du vide (CAR).

### 3. Conclusions partie I

Les résultats présentés ici confirment que l'administration de CORT est un moyen utile pour étudier les capacités cognitives d'adaptation en condition de stress chroniques chez la souris, et étendent cette pertinence aux femelles. À notre connaissance, c'est la première fois que l'effet cumulatif de l'exposition à la CORT sur la prise de décision en situation d'incertitude et de risque est évalué chez les souris femelles.

Nos résultats mettent en évidence un phénomène de transition décisionnelle se produisant entre 5 et 8 semaines d'exposition à la CORT chez les souris femelles. Grâce à une approche transdisciplinaire, nous avons utilisé une méthode de modélisation classiquement utilisée en pharmacodynamie pour modéliser les performances décisionnelles et comparer la dynamique caractérisant les stratégies décisionnelles des groupes expérimentaux évalués. Cela a permis d'identifier des effets comportementaux de l'exposition à la CORT qui étaient moins ou pas accessibles par les analyses classiques, en augmentant considérablement leur résolution temporelle pour l'identification de la transition entre la phase d'exploration en condition d'incertitude vers la phase d'exploitation en condition de risque au cours de la tâche de mGT. Nos résultats sont en accord avec ceux d'études précédentes suggérant qu'une exposition chronique au stress chez les mâles façonne la stratégie de choix en modifiant la valeur hédonique attribuée aux pénalités, c'est-à-dire en rendant les individus plus sensibles aux conséquences négatives, et donc en biaisant leur capacité à se comporter de manière adaptative dans un environnement dynamique (Cabeza et al., 2021b). Les données complémentaires informent davantage sur cet aspect et indiquent que la consommation

globale des souris CORT ne diffère pas de celles VEH. Toutefois, les femelles CORT<sub>LT</sub> consomment, en moyenne, une proportion de récompense supérieure aux CORT<sub>ST</sub>, illustrant une consommation plus efficace, favorisant ainsi l'apprentissage par renforcement.

De futures études comportementales incluant une manipulation expérimentale dynamique des valeurs hédoniques des récompenses et des pénalités (*Outcome devaluation* ou *contingency degradation*) pourraient aider à confirmer cette hypothèse, chez les mâles et les femelles.

Aussi, la réalisation de la tâche de mGT en boîte de conditionnement opérant a aussi été réalisée avec des souris mâles dans les mêmes conditions. L'analyse préliminaire de ces résultats a révélé des similitudes mais aussi des différences apparentes avec nos résultats précédents obtenus avec un labyrinthe (**Cabeza et al., 2021b, 2020**). Des analyses complémentaires sont en cours afin de mieux comprendre leur origine, identifier les éventuels biais méthodologiques et nous permettre d'en proposer une interprétation satisfaisante ou d'envisager la réplication avec une cohorte complémentaire. Ces résultats n'étant donc pas suffisamment consolidés, nous avons choisi de ne pas les présenter dans le présent manuscrit.

## II. ÉTUDE DE L'EFFET DU SEXE ET DE L'INCIDENCE D'UN TRAITEMENT CHRONIQUE AUX GLUCOCORTICOÏDES SUR LA PRISE DE RISQUE ET LES COMPORTEMENTS D'APPROCHE ET D'ÉVITEMENT

### 1. Introduction

Comme déjà évoqué dans l'introduction générale, le modèle multi-systémique de la motivation et du comportement d'approche-évitement lié au stress proposé par J.A. Gray (**Corr, 2013; Gray, 1984**) postule une interaction hiérarchique entre trois systèmes : le Système d'Approche Comportementale (BAS), le Système de Lutte-Fuite-Torpeur (FFFS), et le Système d'Inhibition Comportementale (BIS). Le stress chronique est fortement associé à une augmentation des comportements à risque, notamment en raison d'une altération du BIS (clinique : **Anestis et al., 2007; Hatzinger et al., 2007; Tice et al., 2001; Verdejo-García et al., 2007** ; préclinique : **Barkley, 1997; Greco and Carli, 2006; Westergaard et al., 2003**).

Cette étude a examiné l'impact du stress chronique, induit par un traitement à la CORT, sur la prise de risque et les comportements d'approche-évitement chez les rongeurs mâles et femelles. Nous avons utilisé le CAR et le NSF pour évaluer ces comportements dans des contextes aversifs et appétitifs. Le CAR simule une situation aversive nécessitant de trouver un équilibre entre la fuite (chute) et la tendance naturelle des animaux à éviter une chute potentielle depuis une hauteur (**Matsuoka et al., 2005**), tandis que le NSF permet d'exploiter le conflit entre la nécessité de se nourrir et le caractère aversif d'un nouvel environnement (**David et al., 2009; Samuels and Hen, 2011**). En effet, l'anxiété liée à un nouvel environnement induit généralement une réponse d'hyponéophagie, au cours de laquelle la prise alimentaire est réduite (**Samuels and Hen, 2011**).

Nous avons testé l'hypothèse que le stress chronique, modulé par le sexe, affecte différemment ces comportements liés à l'activation des FFFS, BIS et BAS. L'objectif de l'analyse de ces interactions était de permettre de mieux comprendre la variabilité des réponses au stress et les dysfonctionnements potentiels dans les troubles liés à un stress chronique. Cette étude analyse spécifiquement l'influence de la durée du traitement à la CORT et l'influence cumulée des différents tests comportementaux réalisés en amont sur les résultats.

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1 Animaux

Dans cette étude, 246 souris mâles et 40 souris femelles C57BL/6J (Ets Janvier Labs, Saint-Berthevin, France), âgées de 6 à 8 semaines au début de l'expérience, ont été utilisées (voir les effectifs respectifs pour chaque test : **Tableau 3 et Tableau 4**). Certains de ces animaux ont réalisés les différentes expériences présentées dans les chapitres I et III.

Le cycle œstral a été visuellement défini le jour de passation du CAR comme précédemment rapporté (**Ajayi and Akhigbe, 2020**).

### 2.2 Test d'évitement du vide

Le CAR est un test facile et rapide à mettre en place afin d'évaluer, de façon reproductible et répétable, les stratégies d'adaptation ou certaines dimensions de prise de risque (**Young et al., 2017**) ou l'impulsivité motrice (**Matsuoka et al., 2005**) chez l'animal, dans un contexte aversif non appétitif. Il exploite la tendance naturelle des animaux à éviter une chute potentielle depuis une hauteur (**Matsuoka et al., 2005**). Le fait que certaines souris tombent d'une plate-forme surélevée est interprété comme une altération de l'évitement du vide. Une latence réduite à chuter dans le CAR reflèterait un aspect des comportements risqués ou impulsifs moteurs inadaptés chez les rongeurs adultes, susceptible de résulter d'une altération de l'évaluation des risques et d'une BIS déficiente (**Matsuoka et al., 2005; Yamashita et al., 2013**).

Le CAR réalisé a été adapté du protocole original de Matsuoka *et al.* (2005). Les souris ont été placées sur une plateforme ronde et transparente (18,5cm de diamètre) d'une hauteur supérieure à deux fois la longueur de l'animal (27cm de haut), au centre d'une enceinte close (55\*55cm). La salle était d'une luminosité tamisée inférieure à 28 lux. Le comportement des souris a été enregistré et leur latence à chuter (en secondes) a été mesurée. L'essai se terminait lorsque les souris avaient chuté ou après une durée maximale de 10 minutes. Les souris ayant glissées en arrière ont été retirées des études et des analyses, l'expérimentateur ne pouvant déterminer si ce type de chute pouvait être interprété comme intentionnelle ou non

(comportement de recul et chute fortuite ou stratégie d'évitement actif orienté vers une fuite, ou *flight*).

Chez les femelles, le test a été réalisé après deux durées de traitement CORT différentes et à la suite d'une batterie de tests comportementaux. Chez les mâles, le test a été réalisé suivant les deux conditions de planification de test, avant tout autre test comportemental (pré) ou après une batterie de tests comportementaux (post), et à plusieurs durées de traitement CORT différentes (**Tableau 3**).

**Tableau 3 – Répartition des animaux et effectifs dans le test d'évitement du vide.**

Sexe	Condition	Phase de test	Semaine de traitement	Effectif initial	Effectif exclus	Effectif final	Effectif initial	Effectif exclus	Effectif final
Femelle	VEH	Post	4-5	10	2	<b>8</b>	39	3	<b>36</b>
	CORT	Post	4-5	10	0	<b>10</b>			
	VEH	Post	7-8	9	1	<b>8</b>			
	CORT	Post	7-8	10	0	<b>10</b>			
Mâle	VEH	Pré	2-3	20	7	<b>13</b>	246	44	<b>202</b>
	CORT	Pré	2-3	20	11	<b>9</b>			
	VEH	Pré	4-5	57	5	<b>52</b>			
	CORT	Pré	4-5	59	10	<b>49</b>			
	VEH	Post	4-5	10	1	<b>9</b>			
	CORT	Post	4-5	10	1	<b>9</b>			
	VEH	Post	7-8	35	4	<b>31</b>			
	CORT	Post	7-8	35	5	<b>30</b>			
				<b>285</b>	<b>47</b>	<b>238</b>			

### 2.3 Test de consommation inhibée par la nouveauté

Le NSF est un paradigme utilisé pour l'évaluation de l'hyponéophagie chez le rongeur (inhibition de la prise alimentaire induite par un environnement nouveau et/ou un aliment nouveau) et l'émergence de comportement à valence négative chez le rongeur (**Samuels and Hen, 2011**). En complément du CAR, il permet d'évaluer dans un contexte appétitif, la gestion du conflit lors de l'exploration d'un environnement nouveau, entre comportements d'approche (besoin de s'alimenter avec une nourriture connue) et d'évitement (exposition à un environnement potentiellement dangereux et donc anxiogène) (**David et al., 2009; Samuels and Hen, 2011**). La latence de consommation est systématiquement mesurée,

complétée parfois par la quantité consommée pendant une durée limitée au retour dans la cage de stabulation (non évaluée dans notre étude). Ce test présente une validité prédictive avec une augmentation de la latence de consommation par un traitement à la CORT (par rapport aux VEH) et une diminution de celle-ci suite à un traitement prolongé par fluoxétine (Inhibiteur sélectif de la recapture de la 5-HT) (David et al., 2009).

Les animaux en RA depuis une semaine, ont été placés individuellement sur la périphérie dans une enceinte ronde opaque (47cm de diamètre ; 60cm de haut) sans litière au centre de laquelle se trouvait 2 pellets (identiques à ceux utilisés dans leur cage d'hébergement) posés sur un papier blanc (10cm de diamètre). La lumière de la salle était tamisée avec une luminosité inférieure à 28 lux. Le test a duré jusqu'à ce que la souris croque un pellet (en utilisant ses deux pattes antérieures) ou pour un délai maximum de 15 minutes. La latence de consommation a été mesurée.

Une partie des animaux a passé le test après 1 semaine de traitement, et l'autre partie après 4 semaines de traitement (**Tableau 4**).

**Tableau 4 - Répartition des animaux et effectifs dans le test de consommation inhibée par la nouveauté.**

Sexe	Condition	Phase de test	Semaine de traitement	Effectif final	Effectif total
Femelle	VEH	Post	1	10	40
	CORT	Post	1	10	
	VEH	Post	4	10	
	CORT	Post	4	10	
Mâle	VEH	Post	1	10	90
	CORT	Post	1	10	
	VEH	Post	4	35	
	CORT	Post	4	35	
				130	

### 2.4 Analyses statistiques

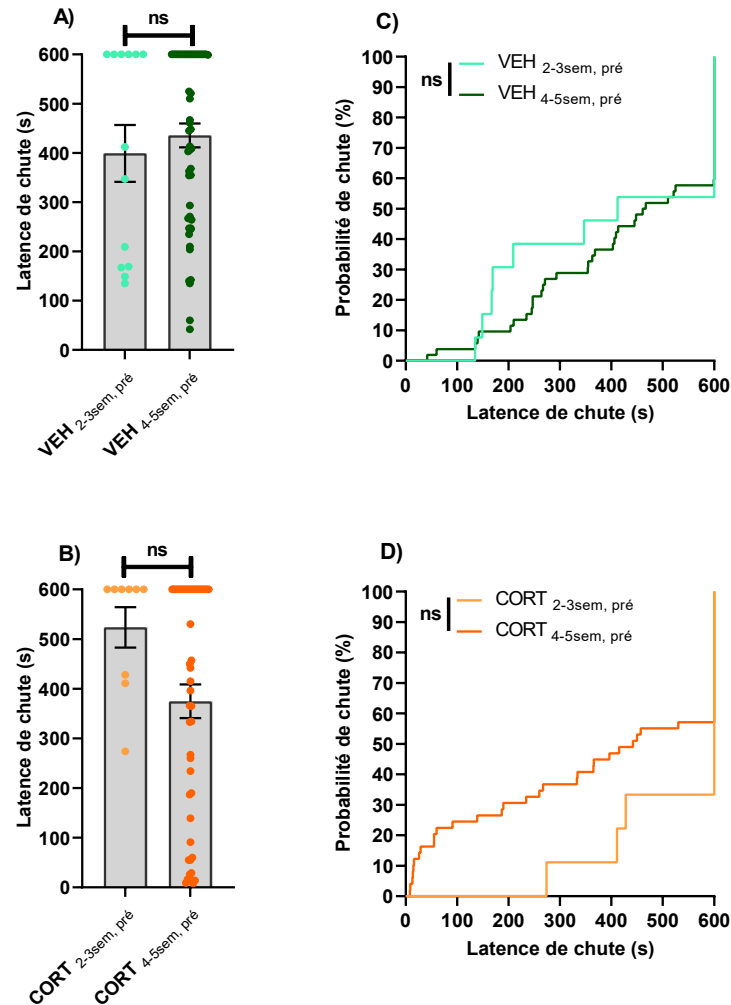
En raison de l'utilisation de tailles d'échantillons déséquilibrées et du fait que les données ne suivaient pas une distribution normale, des tests non paramétriques ont été appliqués.

### 3. Résultats - le test d'évitement du vide

#### 3.1 Chez les mâles

##### a. Avant une série de tests comportementaux complémentaires

La comparaison des latences de chutes (Latence de chute (s)  $\pm$  SEM, pré : VEH<sub>2-3sem</sub>=399.1 $\pm$ 57.75 ; VEH<sub>4-5sem</sub>=435.6 $\pm$ 24.26 ; CORT<sub>2-3sem</sub>=523.7 $\pm$ 40.68 ; CORT<sub>4-5sem</sub>=374.6 $\pm$ 33.85) ne montrent pas d'effet de la durée du traitement dans le CAR lorsqu'il est réalisé avant une série de tests complémentaires [UMW, 2-3sem vs. 4-5sem : VEH, Z=-0.49, p=0.628 ; CORT, Z=1.71, p=0.087] (**Figure 9 A, B**). De la même façon, les analyses statistiques indiquent qu'il n'y a pas d'effet de la durée du traitement sur la probabilité de chute dans le CAR lorsqu'il s'agit d'un pré-test [GBW, 2-3sem vs. 4-5sem : VEH,  $\chi^2=0.3$ , p=0.614 ; CORT,  $\chi^2=2.5$ , p=0.114] (**Figure 9 C, D**). Ainsi, les résultats du CAR ne diffèrent pas chez les souris mâles indépendamment de la nature du traitement ou de sa durée, quand aucun autre test comportemental n'a été réalisé au préalable.



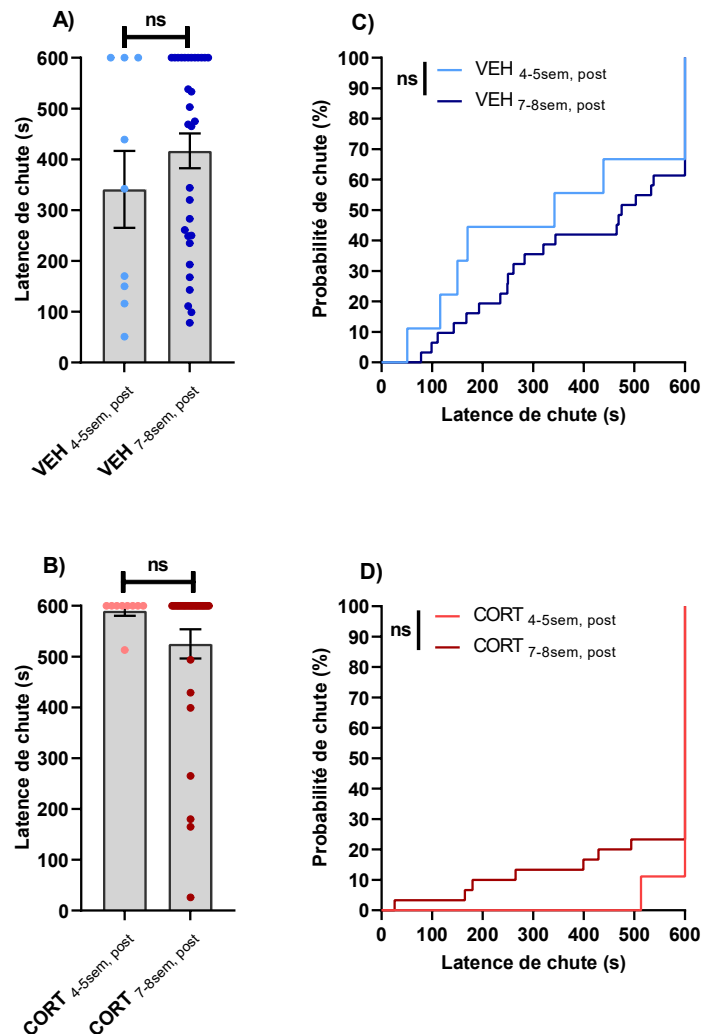
**Figure 9 - Comparaison des latences et probabilités de chute dans le CAR réalisé avant une série de tests comportementaux complémentaires chez les souris mâles.**

(A) La durée du traitement VEH (2-3 ou 4-5 semaines) n’affecte pas la latence de chute de la plateforme lorsque le CAR est réalisé en pré-test. (B) La durée du traitement CAR (2-3 ou 4-5 semaines) n’affecte pas la latence de chute de la plateforme lorsque le CAR est réalisé en pré-test. (C) La durée du traitement VEH (2-3 ou 4-5 semaines) n’affecte pas la probabilité de chute de la plateforme lorsque le CAR est réalisé en pré-test. (D) La durée du traitement CAR (2-3 ou 4-5 semaines) n’affecte pas la probabilité de chute de la plateforme lorsque le CAR est réalisé en pré-test. (Gehan-Breslow-Wilcoxon et U de Mann-Whitney : ns, non significatif)

**b. Après une série de tests comportementaux complémentaires**

La comparaison des latences de chutes (Latence de chute (s) ± SEM, post : VEH<sub>4-5sem</sub>=340.9±75.58 ; VEH<sub>7-8sem</sub>=416.7±34.22 ; CORT<sub>4-5sem</sub>=590.3±9.67 ; CORT<sub>7-8sem</sub>=525.3±28.78) ne montrent pas d’effet de la durée du traitement dans le CAR lorsqu’il est réalisé après une série de tests complémentaires [UMW, 4-5sem vs. 7-8sem: VEH, Z=-0.92, p=0.360 ; CORT,

$Z=0.94$ ,  $p=0.345$ ] (**Figure 10 A, B**). De la même façon, les analyses statistiques indiquent qu'il n'y a pas d'effet de la durée du traitement sur la probabilité de chute dans le CAR lorsqu'il est réalisé à la suite d'une série de tests complémentaires [GBW, 4-5sem vs. 7-8sem : VEH,  $\chi^2=0.9$ ,  $p=0.335$  ; CORT,  $\chi^2=0.8$ ,  $p=0.360$ ] (**Figure 10 C, D**). Ainsi, les résultats du CAR ne diffèrent pas chez les souris mâles indépendamment de la nature du traitement ou de sa durée, quand une série de tests comportementaux a été réalisée au préalable.



**Figure 10 – Comparaison des latences et probabilités de chute dans le CAR réalisé après une série de tests comportementaux complémentaires chez les souris mâles.**

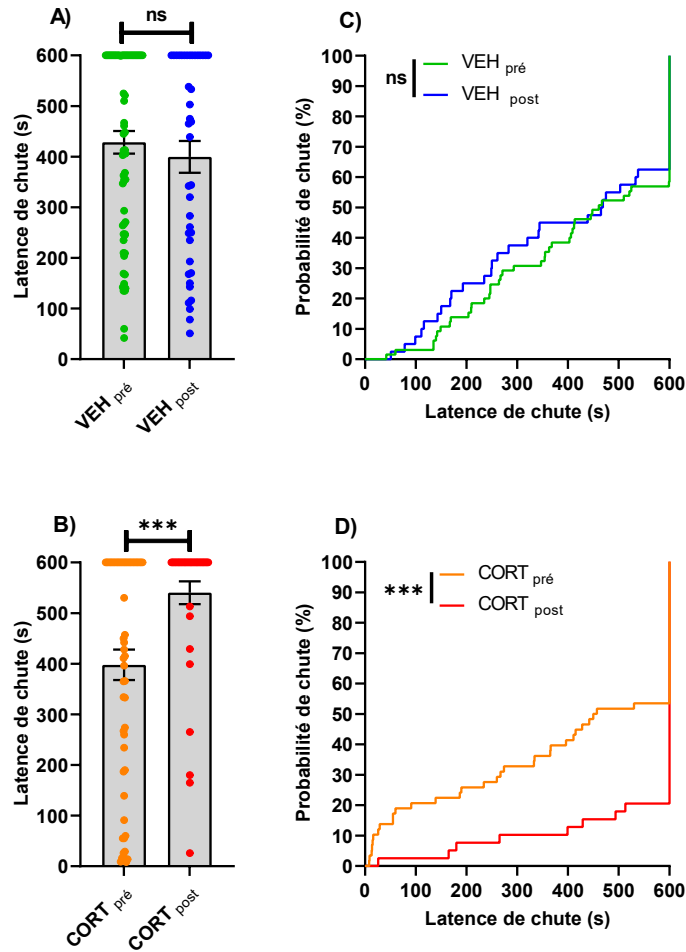
**(A)** La durée du traitement VEH (4-5 ou 7-8 semaines) n'affecte pas la latence de chute de la plateforme lorsque le CAR est réalisé en post-test. **(B)** La durée du traitement CORT (4-5 ou 7-8 semaines) n'affecte pas la latence de chute de la plateforme lorsque le CAR est réalisé en post-test. **(C)** La durée du traitement VEH (4-5 ou 7-8 semaines) n'affecte pas la probabilité de chute de la plateforme lorsque le CAR est réalisé après une batterie de tests comportementaux. **(D)** La durée du traitement CORT (4-5 ou 7-8 semaines) n'affecte pas la probabilité de

chute de la plateforme lorsque le CAR est réalisé après une batterie de tests comportementaux. (Gehan-Breslow-Wilcoxon et U de Mann-Whitney : ns, non significatif)

### *c. Influence de la chronologie des tests comportementaux*

Etant donné que la durée du traitement n'influence pas les résultats dans le CAR, que ce soit pour les individus VEH ou CORT, (Résultats complémentaires en **Annexes : Figure 35 et Figure 36**), les groupes ayant effectué le CAR en pré-test ont été poolés pour chaque condition de traitement (Groupes pré : VEH,  $n_{\text{final}}=65$  ; CORT,  $n_{\text{final}}=58$ ), et la même chose a été faite avec les groupes ayant effectué le CAR après une série de tests comportementaux (Groupes post : VEH,  $n_{\text{final}}=40$  ; CORT,  $n_{\text{final}}=39$ ).

Dans un premier temps, ceci a permis de comparer l'historique des animaux mâles au moment du test au sein de chaque condition de traitement (**Figure 11**). Chez les individus VEH, la réalisation au préalable de tests comportementaux n'impacte ni la latence moyenne de chute (Latences de chutes (s)  $\pm$  SEM, VEH : pré= $428.3 \pm 22.44$  ; post= $399.6 \pm 31.42$ ) [UMW, pré vs. post : VEH,  $Z=0.69$ ,  $p=0.491$ ] (**Figure 11 A**), ni les probabilités de chute [GBW, pré vs. post : VEH,  $\chi^2=0.5$ ,  $p=0.488$ ] (**Figure 11 C**). A l'inverse, l'ordre de passage du CAR influence les résultats obtenus dans le groupe CORT, qu'il s'agisse aussi bien de la latence de chute (Latences de chutes (s)  $\pm$  SEM, CORT : pré= $397.7 \pm 30.04$  ; post= $540.3 \pm 22.60$ ) [UMW, pré vs. post : CORT,  $Z=-3.39$ ,  $p<0.001$ ] (**Figure 11 B**) que des probabilités [GBW, pré vs. post : CORT,  $\chi^2=10.9$ ,  $p<0.001$ ] (**Figure 11 D**). Celles-ci vont respectivement augmenter et diminuer lorsque le CAR est effectué après une série de test comportementaux complémentaires.

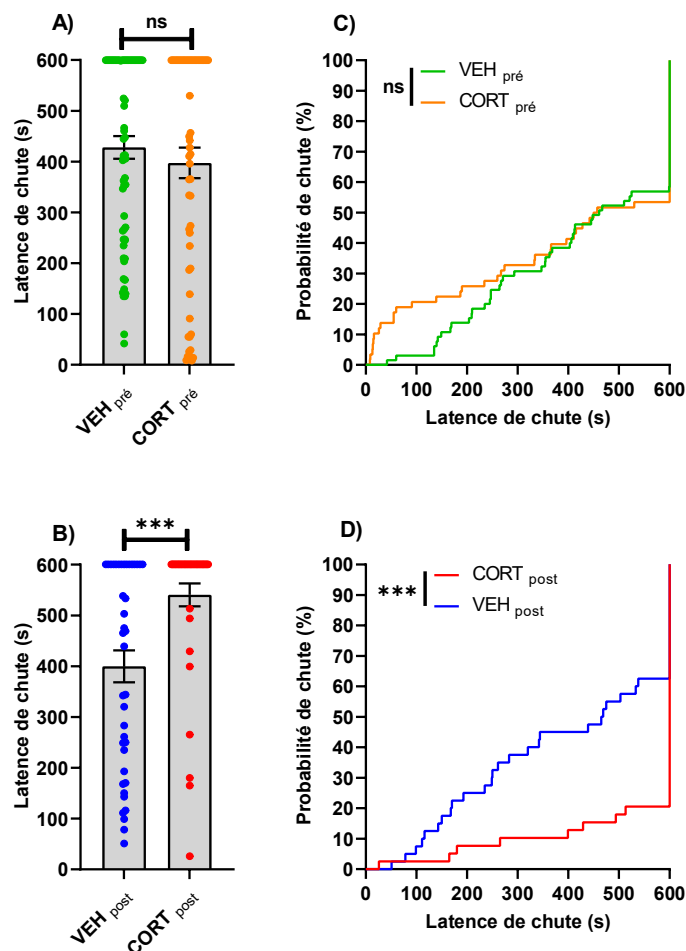


**Figure 11 - Comparaison des latences et probabilités de chute dans le CAR au sein de chaque condition de traitement pour chaque condition chronologique du CAR chez les souris mâles.**

(A) L'ordre chronologique dans lequel est effectué le CAR (en 1er test ou après une batterie de tests comportementaux) n'affecte pas la probabilité de chute de la plateforme lorsque le CAR chez les animaux VEH. (B) L'ordre chronologique dans lequel est effectué le CAR affecte la probabilité de chute de la plateforme chez les animaux CORT. Celle-ci est significativement diminuée lorsque le CAR est effectué après plusieurs autres tests comportementaux. (C) L'ordre chronologique dans lequel est effectué le CAR n'affecte pas la latence de chute de la plateforme chez les animaux VEH lorsque le CAR est effectué après plusieurs autres tests comportementaux. (D) L'ordre chronologique dans lequel est effectué le CAR affecte la latence de chute de la plateforme chez les animaux CORT. Celle-ci augmente significativement lorsque le CAR est effectué en dernier. (Gehan-Breslow-Wilcoxon et U de Mann-Whitney : ns, non significatif ; \*\*\*, p<0.001)

Dans un second temps, les conditions de traitement ont été comparées entre elles pour chaque condition de chronologie de test (**Figure 12**). Alors qu'un CAR réalisé en pré-test ne montrera pas de différences significatives pour les latences de chutes et les probabilités de chute entre les groupes contrôle et traité [GBW, VEH vs. CORT : pré,  $\chi^2= 0.1$ , p=0.708 ;

UMW, VEH vs. CORT : pré,  $Z=0.37$ ,  $p=0.709$ ] (**Figure 12 A, C**), les résultats sont significativement différents entre ces deux groupes si le CAR est réalisé après une série de tests comportementaux complémentaires [GBW, VEH vs. CORT : post,  $\chi^2=14.7$ ,  $p<0.001$  ; UMW, VEH vs. CORT : post,  $Z=-3.70$ ,  $p<0.001$ ] (**Figure 12 B, D**). Les animaux CORT ont une latence de chute en moyenne plus élevée, ainsi qu'une probabilité de chute plus faible que les animaux VEH.



**Figure 12 - Comparaison des latences et probabilités de chute dans le CAR au sein de chaque condition de planification de test entre chaque condition de traitement chez les souris mâles.**

Les conditions de planification du CAR (en 1er test ou après une batterie de tests comportementaux) ont un effet significatif sur la prise de risque dans le CAR chez les souris CORT en comparaison au groupe VEH. **(A)** Les probabilités de chute sont similaires entre les groupes expérimentaux lorsque le CAR est effectué en 1er test. **(B)** Les probabilités de chute sont significativement différentes entre les groupes expérimentaux lorsque le CAR est effectué en dernier. Les animaux CORT ont des probabilités plus faibles que les animaux VEH de chuter de la plateforme. **(C)** Les latences de chute sont similaires entre les groupes expérimentaux lorsque le CAR est effectué en 1er test. **(D)** Les latences de chutes sont significativement différentes entre les groupes expérimentaux lorsque

le CAR est effectué en dernier. Les animaux CORT ont une latence de chute plus importante que les animaux VEH. (Gehan-Breslow-Wilcoxon et U de Mann-Whitney : ns, non significatif ; \*\*\*,  $p < 0.001$ ).

### 3.2 Chez les femelles

#### a. Cycle œstral

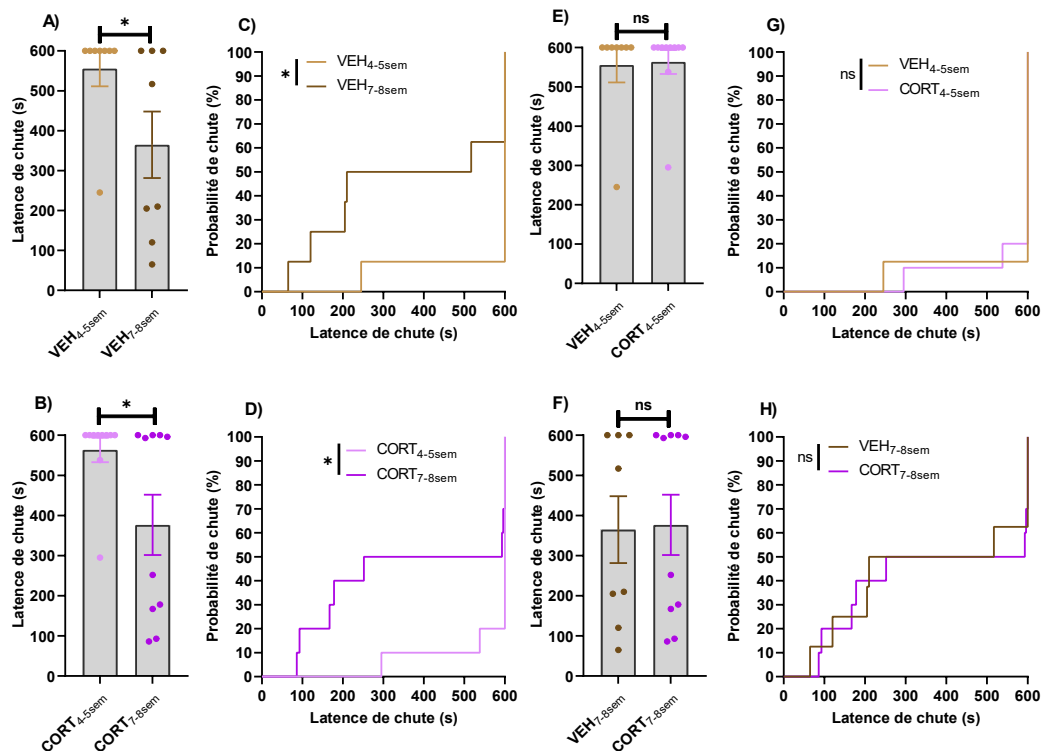
La grande majorité des souris étaient dans le stade de diestrus au moment du CAR (VEH<sub>4-5sem</sub>, n=10 ; CORT<sub>4-5sem</sub>, n=10 ; VEH<sub>7-8sem</sub>, n=8 ; CORT<sub>7-8sem</sub>, n=6), avec seulement une souris dans le groupe VEH<sub>7-8sem</sub> et 4 dans le groupe CORT<sub>7-8sem</sub> qui étaient en métoestrus.

#### b. Résultats comportementaux du test d'évitement du vide

La comparaison des latences de chutes (Latence de chute (s)  $\pm$  SEM : VEH<sub>4-5sem</sub>=555.60 $\pm$ 44.38 ; VEH<sub>7-8sem</sub>=364.60 $\pm$ 83.28 ; CORT<sub>4-5sem</sub>=563.30 $\pm$ 30.44 ; CORT<sub>7-8sem</sub>=376.50 $\pm$ 75.16) montre un effet de la durée du traitement dans le CAR lorsqu'il est réalisé après une série de tests complémentaires chez les femelles [UMW, 4-5sem vs. 7-8sem : VEH,  $Z=2.11$ ,  $p < 0.05$  ; CORT,  $Z=2.32$ ,  $p < 0.05$ ] (**Figure 13 A, B**). De la même façon, les analyses statistiques indiquent qu'il y a un effet de la durée du traitement sur la probabilité de chute dans le CAR dans ces mêmes conditions [GBW, 4-5sem vs. 7-8sem : VEH,  $\chi^2=4.6$ ,  $p < 0.05$  ; CORT,  $\chi^2=5.5$ ,  $p < 0.05$ ] (**Figure 13 C, D**). La comparaison des conditions de traitement ne montre pas de différences significatives dans les latences de chutes et les probabilités de chute entre les groupes contrôle et traité pendant 4-5 semaines [GBW, VEH vs. CORT : 4-5sem,  $\chi^2=0.1$ ,  $p=0.784$  ; UMW, VEH vs. CORT : 4-5sem,  $Z=0.27$ ,  $p=0.784$ ] (**Figure 13 E, F**), ni après 7-8 semaines de traitement [GBW, VEH vs. CORT : 7-8sem,  $\chi^2=0.0$ ,  $p=0.964$  ; UMW, VEH vs. CORT : 7-8sem,  $Z=0.05$ ,  $p=0.964$ ] (**Figure 13 G, H**). Ainsi, aucun effet du traitement n'est trouvé dans ce test chez les femelles, mais un effet du véhicule où les animaux après 7-8 semaines de traitement ont une latence de chute en moyenne moins élevée qu'à 4-5 semaines, ainsi qu'une probabilité de chute plus élevée.

La mesure de la phase œstrale a été effectuée immédiatement après le test CAR, afin de tenir compte d'une possible influence du cycle œstral sur la performance. Une analyse statistique (test de UMW) a été effectuée pour comparer les latences de chute dans le CAR en fonction de la phase du cycle œstral (diœstrus vs. métoestrus). Cette analyse a été réalisée indépendamment des groupes expérimentaux (VEH, CORT, 4-5sem, 7-8sem) en raison du

faible nombre (ou de l'absence) d'individus par phase dans chaque groupe. Les résultats n'ont révélé aucune différence significative entre les latences au CAR observées selon les phases du cycle œstral [UMW, dioestrus vs. métoestrus :  $Z=1.10$  ;  $p=0.272$ ].



**Figure 13 - Comparaison des latences et probabilités de chute dans le CAR réalisé après une série de tests comportementaux complémentaires chez les souris femelles.**

**(A)** Les VEH chutent plus rapidement de la plateforme à 7-8 semaines de traitement qu'à 4-5 semaines. **(B)** Les CORT chutent plus rapidement de la plateforme à 7-8 semaines de traitement qu'à 4-5 semaines. **(C)** Les souris VEH ont une probabilité de chute plus élevée à 7-8 semaines de traitement qu'à 4-5 semaines. **(D)** Les souris CORT ont une probabilité de chute plus élevée à 7-8 semaines de traitement qu'à 4-5 semaines. **(E)** A 4-5 semaines de traitement, les souris VEH et CORT ne présentent pas de différence significative dans leur latence de chute. **(F)** A 7-8 semaines de traitement, les souris VEH et CORT ne présentent pas de différence significative dans leur latence de chute. **(G)** A 4-5 semaines de traitement, la probabilité de chute n'est pas significativement différente entre les animaux VEH et CORT. **(H)** A 7-8 semaines de traitement, la probabilité de chute n'est pas significativement différente entre les animaux VEH et CORT. (Gehan-Breslow-Wilcoxon et U de Mann-Whitney : ns, non-significatif ; \*,  $p < 0.05$ ).

### 3.3 Effet du sexe

La comparaison des latences de chutes montre un effet du sexe dans le CAR lorsqu'il est réalisé après une série de tests complémentaires 4-5 semaines de traitement chez les VEH [UMW, ♂ vs. ♀ : VEH<sub>4-5sem</sub>, Z=-2.21, p<0.05 ; CORT<sub>4-5sem</sub>, Z=0.51, p=0.607] (**Figure 14 A, B**) et 7-8 semaines chez les CORT [UMW, ♂ vs. ♀ : VEH<sub>7-8sem</sub>, Z=0.61, p=0.543 ; CORT<sub>7-8sem</sub>, Z=2.62, p<0.01] (**Figure 14 E, F**). De la même façon, les analyses statistiques indiquent qu'il y a un effet du sexe sur la probabilité de chute dans le CAR dans ces mêmes conditions [GBW, ♂ vs. ♀ : VEH<sub>4-5sem</sub>,  $\chi^2=4.9$ , p<0.05 ; CORT<sub>4-5sem</sub>,  $\chi^2=0.3$ , p=0.263 ; VEH<sub>7-8sem</sub>,  $\chi^2=0.4$ , p=0.524 ; CORT<sub>7-8sem</sub>,  $\chi^2=8.4$ , p<0.01] (**Figure 14 C, D, G, H**). Ainsi, les femelles VEH sautent moins rapidement et ont une probabilité de chute plus faible que les mâles à 4-5 semaines, et cette différence n'est plus présente à 7-8 semaines de traitement. A l'inverse, chez les CORT, les femelles ont une latence et une probabilité de chute similaire aux mâles à 4-5 semaines de traitement, puis, chutent plus rapidement et ont une probabilité de chute plus importante que les mâles à 7-8 semaines de traitement.

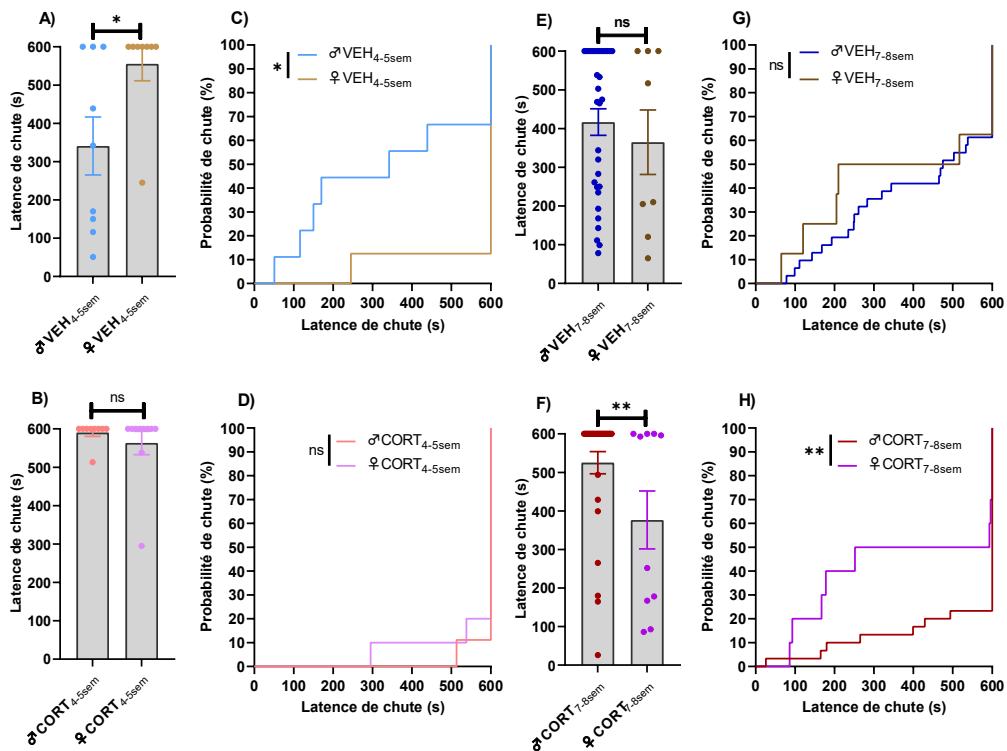


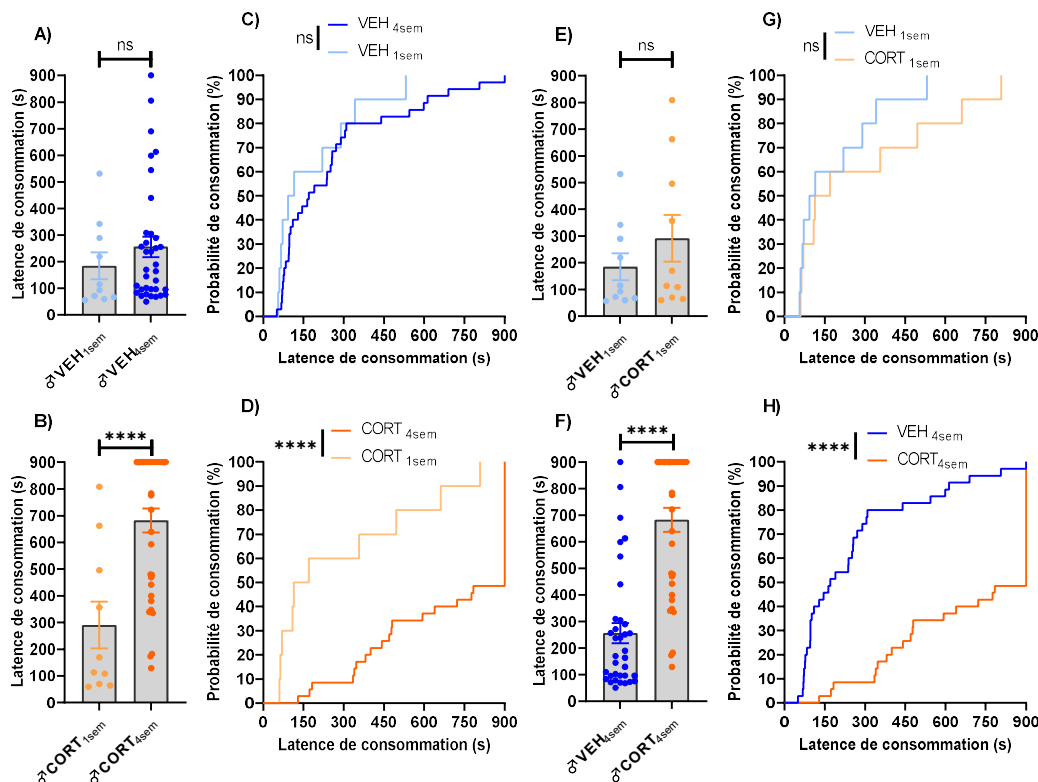
Figure 14 – Comparaison entre sexe (mâle, ♂ vs. femelle, ♀) des latences et probabilités de chute dans le CAR réalisé après une série de tests comportementaux complémentaires.

(A) La latence de chute est plus importante chez les femelles que chez les mâles VEH à 4-5 semaines de traitement. (B) Les groupes CORT ne présentent pas de différence significative dans leur latence de chute après 4-5 semaines de traitement. (C) La probabilité de chute des mâles VEH est plus importante que celle des femelles à 4-5 semaines de traitement. (D) Les souris CORT ne présentent pas de différence significative dans leur probabilité de chute à 4-5 semaines de traitement. (E) Les souris VEH ne présentent pas de différence significative dans leur latence de chute à 7-8 semaines de traitement. (F) Les souris CORT femelles ont une latence de chute moins importante que les mâles à 7-8 semaines de traitement. (G) Les VEH ne présentent pas de différence significative dans leur probabilité de chute à 7-8 semaines de traitement. (H) Les souris CORT femelles ont une probabilité de chute plus importante que les mâles à 7-8 semaines de traitement. (Gehan-Breslow-Wilcoxon et U de Mann-Whitney : ns, non significatif ; ns, non-significatif ; \*,  $p < 0.05$  ; \*\*,  $p < 0.01$ )

## 4. Résultats - le test de consommation inhibée par la nouveauté

### 4.1 Chez les males

La comparaison des latences de consommations (Latence de consommation (s)  $\pm$  SEM : VEH<sub>1sem</sub>=184.70 $\pm$ 50.51 ; VEH<sub>4sem</sub>=256.30 $\pm$ 38.29 ; CORT<sub>1sem</sub>=291.10 $\pm$ 87.25 ; CORT<sub>4sem</sub>=682.00 $\pm$ 44.96) ne montre pas d'effet de la durée du traitement dans le NSF chez les mâles VEH mais a un effet statistiquement significatif chez les mâles CORT [UMW, 1sem vs. 4sem : VEH,  $Z = -1.21$ ,  $p = 0.224$  ; CORT,  $Z = -3.53$ ,  $p < 0.001$ ] (**Figure 15 A, B**). De la même façon, les analyses statistiques indiquent qu'il y a un effet significatif de la durée du traitement sur la probabilité de consommation dans le NSF uniquement chez les CORT [GBW, 1sem vs. 4sem : VEH,  $\chi^2 = 1.4$ ,  $p = 0.233$  ; CORT,  $\chi^2 = 18.4$ ,  $p < 0.0001$ ] (**Figure 15 C, D**). La comparaison des conditions de traitement révèle aussi une différence significative concernant les latences de consommations et les probabilités de consommation entre les groupes contrôle et traité pendant 4 semaines [GBW, VEH vs. CORT : 4sem,  $\chi^2 = 38.0$ ,  $p < 0.0001$  ; UMW, VEH vs. CORT : 4sem,  $Z = -5.65$ ,  $p < 0.0001$ ] (**Figure 15 E, F**), mais pas après seulement 1 semaine de traitement [GBW, VEH vs. CORT : 1sem,  $\chi^2 = 1.2$ ,  $p = 0.266$  ; UMW, VEH vs. CORT : 1sem,  $Z = -0.79$ ,  $p = 0.427$ ] (**Figure 15 G, H**). Ainsi, 4 semaines de traitement CORT augmentent la latence de consommation dans le NSF chez les mâles et diminuent la probabilité de consommation, par rapport aux VEH et à un traitement CORT d'1 semaine.



**Figure 15 - Comparaison des latences et probabilités de consommation dans le test du NSF chez les souris mâles.**

(A) La latence de consommation ne diffère pas significativement entre 1 et 4 semaines de traitement chez les VEH. (B) La latence de consommation est significativement plus élevée à 4 semaines qu'à 1 semaine de traitement CORT. (C) La probabilité de consommation ne diffère pas significativement entre 1 et 4 semaines de traitement chez les VEH. (D) La probabilité de consommation est significativement plus faible à 4 semaines qu'à 1 semaine de traitement CORT. (E) La latence de consommation n'est pas significativement différente entre les VEH et les CORT à 1 semaine de traitement. (F) La latence de consommation est significativement plus élevée chez les CORT à 4 semaines de traitement. (G) La probabilité de consommation n'est pas significativement différente entre les VEH et les CORT à 1 semaine de traitement. (H) La probabilité de consommation est significativement plus faible chez les CORT à 4 semaines de traitement. (Gehan-Breslow-Wilcoxon et U de Mann-Whitney : ns, non-significatif ; \*\*\*\*,  $p < 0.0001$ ).

### 4.2 Chez les femelles

La comparaison des latences de consommation (Latence de consommation (s)  $\pm$  SEM :  $VEH_{1sem} = 658.30 \pm 94.46$  ;  $VEH_{4sem} = 465.10 \pm 77.24$  ;  $CORT_{1sem} = 795.00 \pm 44.94$  ;  $CORT_{4sem} = 499.90 \pm 111.40$ ) ne montre pas d'effet de la durée du traitement dans le NSF chez

les femelles bien qu'il y ait une tendance chez les CORT [UMW, 1sem vs. 4sem : VEH,  $Z=1.52$ ,  $p=0.128$  ; CORT,  $Z=1.76$ ,  $p=0.079$ ] (**Figure 16 A, B**). De la même façon, les analyses statistiques indiquent qu'il n'y a pas d'effet de la durée du traitement sur la probabilité de consommation dans le NSF dans ces mêmes conditions, malgré une tendance chez les CORT [GBW, 1sem vs. 4sem : VEH,  $\chi^2=3.1$ ,  $p=0.080$  ; CORT,  $\chi^2=2.0$ ,  $p=0.158$ ] (**Figure 16 C, D**). La comparaison des conditions de traitement ne montre pas de différences statistiquement significatives dans les latences de consommations et les probabilités de consommation entre les groupes contrôle et traité après 1 semaine [GBW, VEH vs. CORT : 1sem,  $\chi^2=0.5$ ,  $p=0.463$  ; UMW, VEH vs. CORT : 1sem,  $Z=-0.99$ ,  $p=0.322$ ] (**Figure 16 E, F**), ni après 4 semaines de traitement [GBW, VEH vs. CORT : 4sem,  $\chi^2=0.5$ ,  $p=0.499$  ; UMW, VEH vs. CORT : 4sem,  $Z=-0.08$ ,  $p=0.939$ ] (**Figure 16 G, H**). Ainsi, aucun effet statistique du traitement n'est trouvé dans ce test chez les femelles, mais il existe une tendance dans l'effet de la durée du traitement où les animaux à 4 semaines de traitement ont une latence de consommation en moyenne plus élevée qu'à 1 semaine de traitement CORT, ainsi qu'une probabilité de consommation plus élevée chez les VEH à 4 semaines qu'à 1 semaine de traitement.

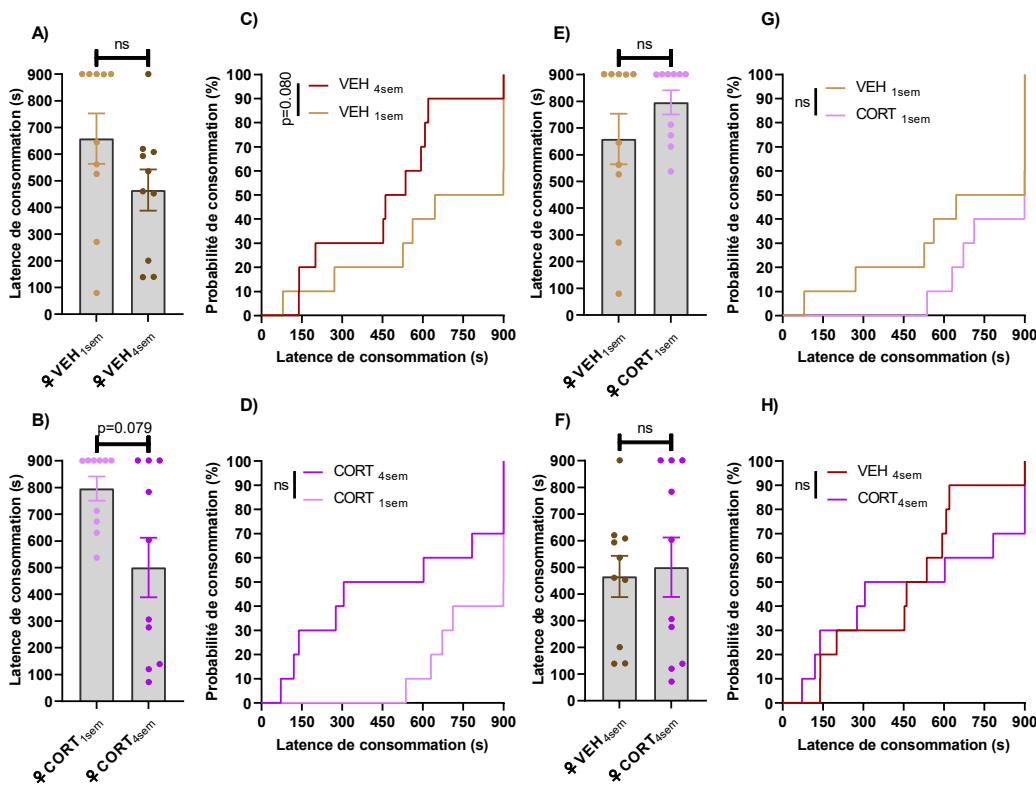
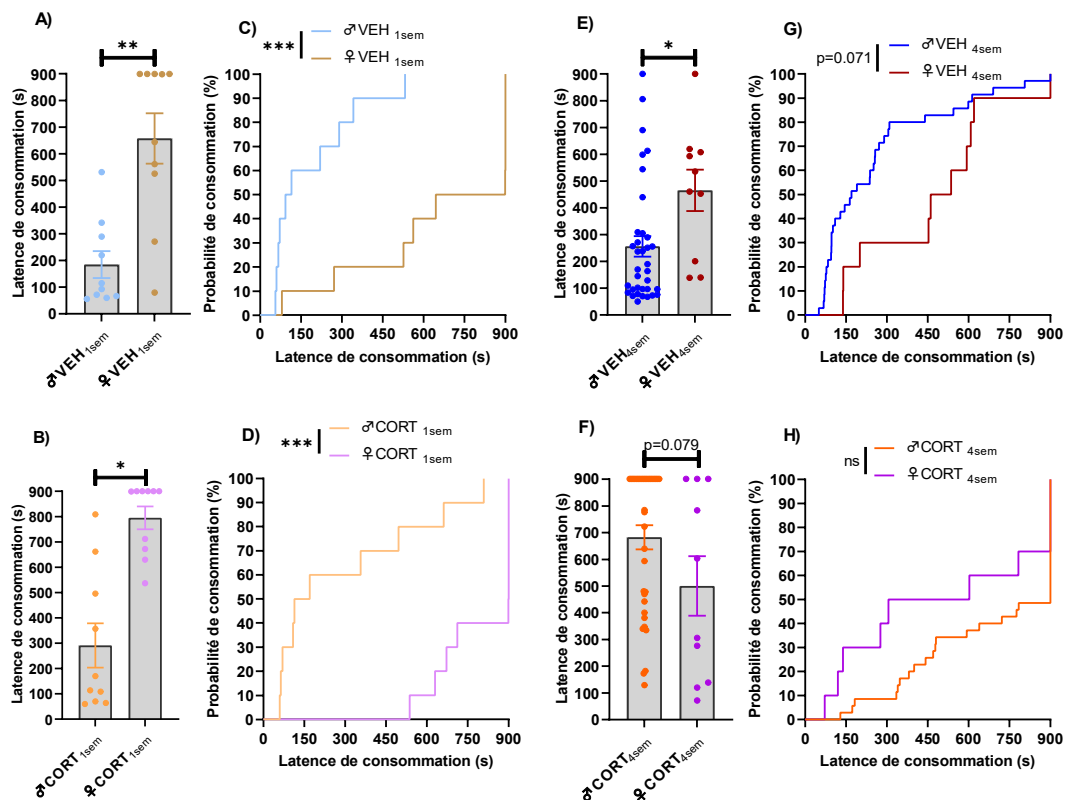


Figure 16 – Comparaison des latences et probabilités de consommation dans le test du NSF chez les souris femelles.

(A) La latence de consommation ne diffère pas significativement entre 1 et 4 semaines de traitement chez les VEH. (B) La latence de consommation tend à être plus rapide à 4 semaines qu'à 1 semaine de traitement CORT. (C) La probabilité de consommation a tendance à être plus élevée à 4 semaines qu'à 1 semaine de traitement chez les VEH. (D) La probabilité de consommation n'est pas significativement différente à 1 et 4 semaines de traitement CORT. (E) La latence de consommation n'est pas significativement différente entre les VEH et les CORT à 1 semaine de traitement. (F) La latence de consommation n'est pas significativement différente entre les VEH et les CORT à 4 semaines de traitement. (G) La probabilité de consommation n'est pas significativement différente entre les VEH et les CORT à 1 semaine de traitement. (H) La probabilité de consommation n'est pas significativement différente entre les VEH et les CORT à 4 semaines de traitement. (Gehan-Breslow-Wilcoxon et U de Mann-Whitney : ns, non-significatif).

### 4.3 Effet du sexe

La comparaison des latences de consommations montre un effet du sexe dans le NSF lorsqu'il est réalisé à 1 semaine de traitement chez les VEH et les CORT [UMW, ♂ vs. ♀ : VEH<sub>1sem</sub>,  $Z=-3.04$ ,  $p<0.01$  ; CORT<sub>1sem</sub>,  $Z=-3.35$ ,  $p<0.001$ ] (**Figure 17A, B**) et 4 semaines seulement chez les VEH avec une tendance chez les CORT [UMW, ♂ vs. ♀ : VEH<sub>4sem</sub>,  $Z=-2.42$ ,  $p<0.05$  ; CORT<sub>4sem</sub>,  $Z=1.76$ ,  $p=0.079$ ] (**Figure 17E, F**). De façon similaire, les résultats statistiques indiquent qu'il y a un effet du sexe sur la probabilité de consommation dans le NSF lorsqu'il est réalisé à 1 semaine de traitement [GBW, ♂ vs. ♀ : VEH<sub>1sem</sub>,  $\chi^2=12.5$ ,  $p<0.001$  ; CORT<sub>1sem</sub>,  $\chi^2=13.9$ ,  $p<0.001$ ] (**Figure 17C, D**), et des tendances pour les VEH à 4 semaines de traitement [GBW, ♂ vs. ♀ : VEH<sub>4sem</sub>,  $\chi^2=3.3$ ,  $p=0.071$  ; CORT<sub>4sem</sub>,  $\chi^2=2.7$ ,  $p=0.102$ ] (**Figure 17G, H**). Ainsi, les femelles ont une latence de consommation plus élevée et une probabilité de consommation plus faible que les mâles chez les VEH et les CORT à 1 semaine de traitement. Cependant, à 4 semaines de traitement, ces différences s'amenuisent chez les VEH et tend à s'inverser chez les CORT.



**Figure 17 - Comparaison entre sexe (mâle, ♂ vs. femelle, ♀) des latences et probabilités de consommation dans le test du NSF.**

(A) La latence de consommation est significativement plus élevée chez les femelles par rapport aux mâles à 1 semaine de traitement VEH. (B) La latence de consommation est significativement plus élevée chez les femelles par rapport aux mâles à 1 semaine de traitement CORT. (C) La probabilité de consommation est significativement moins importante chez les femelles que chez les mâles à 1 semaine de traitement VEH. (D) La probabilité de consommation est significativement moins importante chez les femelles que chez les mâles à 1 semaine de traitement CORT. (E) La latence de consommation est significativement plus élevée chez les femelles que chez les mâles à 4 semaines de traitement CORT. (F) La latence de consommation tend à être significativement plus faible chez les femelles que chez les mâles à 4 semaines de traitement CORT. (G) La probabilité de consommation tend à être significativement plus faible chez les femelles que chez les mâles à 4 semaines de traitement VEH. (H) La probabilité de consommation ne diffère pas significativement entre les sexes à 4 semaines de traitement CORT. (Gehan-Breslow-Wilcoxon et U de Mann-Whitney : ns, non-significatif ; \*,  $p < 0.05$  ; \*\*,  $p < 0.01$  ; \*\*\*,  $p < 0.001$ ).

## 5. Mise en relation des résultats des FCS, CAR et NSF

Nous avons alors vérifié s’il existait une quelconque relation statistique entre les mesures des comportements d’approche-évitement évalués dans les tests de CAR et NSF et

l'état du pelage (FCS). L'objectif était plus particulièrement de mieux comprendre si les stratégies d'évaluation et prise de risque dans le CAR et le NSF étaient liées ou indépendantes statistiquement (**Figure 18**).

Les corrélations entre les différentes variables comportementales et l'état du pelage ont été analysées séparément pour les mâles et les femelles. Chez les mâles, les analyses de corrélation entre les latences du NSF et du CAR montrent une corrélation positive faible [ $r=0.31$ ] avec une significativité statistique modérée [ $p<0.05$ ]. Cela suggère qu'il existe une relation significative entre ces deux mesures, indiquant que des mécanismes communs pourraient être sous-jacents à ces comportements d'approche-évitement mesurés par différents tests. En revanche, aucune corrélation significative n'a été observée entre les latences du CAR et le FCS correspondant [ $r=0.21$  ;  $p=0.105$ ]. Cela indique l'absence de lien notable entre ces deux paramètres chez les mâles. Les résultats du test de corrélation entre les latences du NSF et le score de pelage correspondant montrent une corrélation positive modérée [ $r=0.48$ ] avec une significativité statistique élevée [ $p<0.001$ ]. Cela suggère que l'état du pelage est modérément associé aux performances au test du NSF chez les mâles, ce qui pourrait refléter des facteurs communs influençant ces deux mesures.

Chez les femelles, les analyses de corrélation entre les latences du NSF et du CAR montrent une corrélation positive modérée [ $r=0.54$ ] avec une significativité statistique élevée [ $p<0.001$ ]. Cela suggère une relation positive significative entre ces deux comportements, indiquant que des mécanismes communs pourraient également être impliqués dans l'exécution de ces tests chez les femelles. En revanche, aucune corrélation significative n'a été observée entre les latences du NSF et le FCS correspondant [ $r=0.12$  ;  $p=0.472$ ]. Cela indique qu'il n'existe pas de lien notable entre ces deux paramètres chez les femelles. Enfin, les résultats du test de corrélation entre les latences du CAR et le score de pelage correspondant montrent une corrélation négative faible mais proche de la significativité [ $r=-0.32$  ;  $p=0.059$ ]. Bien que cette corrélation n'atteigne pas le seuil de significativité statistique, elle suggère une tendance vers une relation inverse entre la latence du CAR et l'état du pelage chez les femelles.

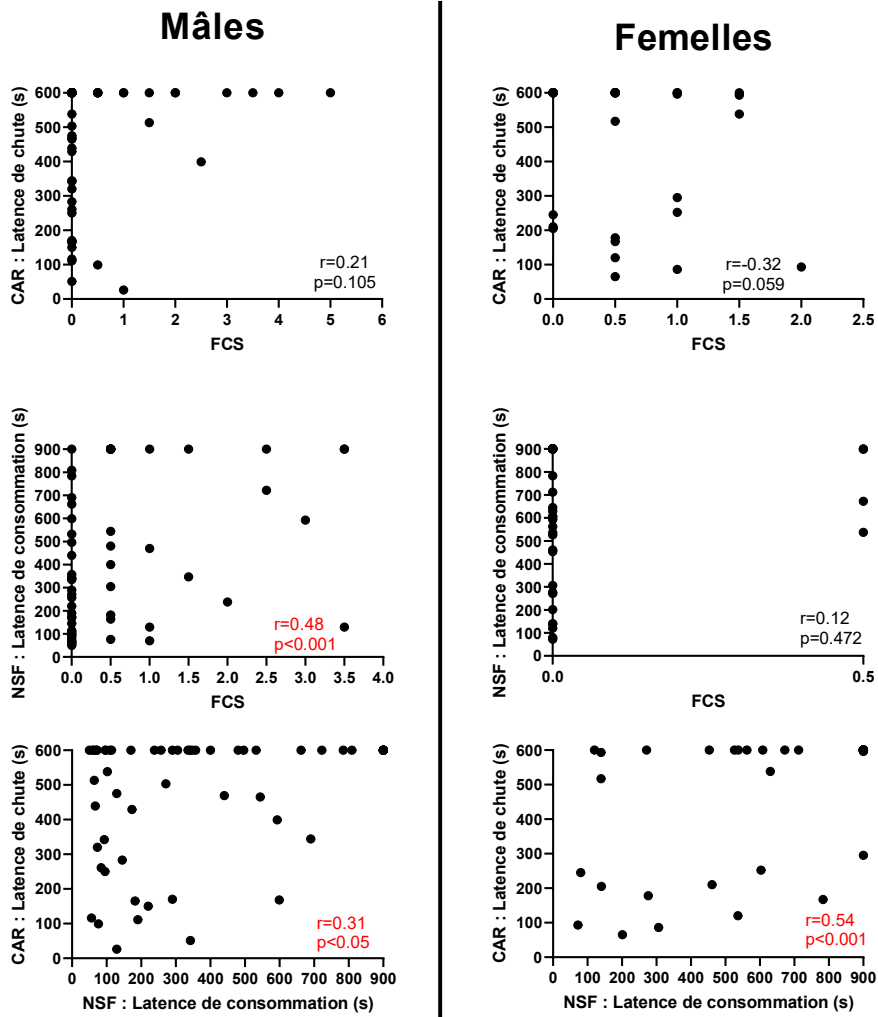


Figure 18 - Corrélations entre les latences de chute dans le test d'évitement du vide (CAR), la latence de consommation dans le test de consommation inhibée par la nouveauté (NSF) et le score de l'état du pelage (FCS) correspondant chez les mâles (gauche) et les femelles (droite).

Rouge = corrélation de Spearman (r) significative.

## 6. Discussion

En réalisant les tests du CAR et du NSF, nous avons testé l'hypothèse que le stress chronique, influence les comportements liés à l'activation des FFFS, BIS et BAS dans des situations aversives et appétitives de façon différentielle selon le sexe. Nous nous sommes également intéressés à l'influence de la durée du traitement CORT et de l'ordre des tests préalables sur les résultats. Il est important de distinguer les réponses réflexes du FFFS, qui sont rapides et automatiques, des processus décisionnels plus complexes impliquant une évaluation cognitive et un choix délibéré. Bien que les réactions du FFFS (fuite, combat,

immobilisation) soient cruciales pour la survie de l'animal face à un danger immédiat, elles ne relèvent pas, à proprement parler, de la prise de décision. La performance au test CAR, par exemple, repose sur un équilibre entre la réponse réflexive du FFFS (chute) et des processus décisionnels (évaluation du risque, choix de la stratégie) impliquant le BIS (système d'inhibition comportementale) et, potentiellement, le BAS (système d'approche comportementale). L'analyse des résultats doit donc tenir compte de cette distinction entre réponses réflexes et processus décisionnels.

### 6.1 CAR

Le CAR, bien qu'initialement présenté comme un test d'impulsivité motrice (**Matsuoka et al., 2005; Yamashita et al., 2013**), se révèle plus complexe et multidimensionnel. Il évalue principalement la prise de risque (**Young et al., 2017**) et les stratégies d'adaptation face à une situation aversives et potentiellement dangereuse. La décision de rester sur la plateforme ou de tomber implique une évaluation du (risque de) danger, une prise de décision, et l'application d'une stratégie d'adaptation à la situation. Cette prise de décision peut s'appuyer sur plusieurs systèmes du modèle de Gray (**Corr, 2013; Gray, 1984**) : le FFFS est impliqué dans l'évaluation du danger et la réponse de fuite (chute), tandis que le BIS module l'équilibre entre l'approche et l'évitement. La variabilité des protocoles utilisés dans la littérature (*e.g.*, durée sur la plateforme, possibilité de remise après une chute) (**Matsuoka et al., 2005; Mouri et al., 2014; Murakami et al., 2019; Yamashita et al., 2013**) renforce la complexité des comparaisons et de l'interprétation des résultats, rendant l'étiquette « impulsivité motrice » réductrice.

La latence avant la chute est la variable critique : une latence plus courte suggère une plus grande prise de risque, mais son interprétation ne se limite pas à un indicateur de l'impulsivité motrice ou au niveau d'activation du BIS. Cette latence pourrait également refléter une évaluation différente du risque (se rapprochant de la notion d'impulsivité de réflexion<sup>11</sup> décrite par **Fineberg et al., 2014**), une stratégie d'adaptation alternative, ou

---

<sup>11</sup> Pour rappel : l'impulsivité de réflexion selon Fineberg *et al.* 2014, se distingue par un échantillonnage d'informations extérieures saillantes insuffisant avant de faire un choix.

d'autres facteurs individuels influençant l'interaction entre le FFFS et le BIS (*e.g.*, expérience antérieure, traits de personnalité, état physiologique, variabilité génétique, facteurs environnementaux au moment du test (*e.g.*, bruit, odeur, luminosité, température)). La performance au CAR doit donc être interprétée en tenant compte de la complexité des processus décisionnels face au danger, et des stratégies d'adaptation déployées par l'animal selon son interaction entre le FFFS et le BIS du modèle de Gray. Ainsi, le CAR ne mesure pas directement une « altération », mais reflète plutôt les stratégies de réponse de l'animal dans une situation stressante.

Chez les mâles, la durée du traitement à la CORT n'a pas eu d'effet direct sur la performance au CAR, que ce soit en phase pré ou post-test. En revanche, l'ordre de passage des tests a influencé les résultats dans le CAR chez les mâles CORT, avec moins de chutes et une latence de chute plus élevée après une série de tests, par rapport aux mâles VEH et aux animaux CORT sans tests préalables. Ceci indique une diminution de la prise de risque chez ces animaux. Ce résultat suggère que les tests préalables ont modulé la réponse au stress des mâles CORT, potentiellement en augmentant leur niveau de stress global, en saturant leur capacité de réponse au stress ou en induisant une stratégie d'adaptation, potentiellement mal adaptative, caractérisée par une passivité ou une résignation. Dans le cadre du modèle de Gray, ceci pourrait suggérer une surcharge du BIS ou une modification de l'interaction entre le FFFS et le BIS. Il est intéressant de noter que des souris C57BL6 VEH stressées socialement en amont du CAR (**Matsuoka et al., 2005**) ne chutent pas du tout (*i.e.*, ne montrent pas de défaut de la réponse CAR), alors que la plateforme est surélevée de 7cm de moins que dans notre protocole. Des analyses supplémentaires seraient nécessaires, comme la mesure des concentrations de CORT avant et après la série de tests afin d'évaluer le niveau de stress induit par ces tests et sa contribution à la performance au CAR.

L'absence d'effet direct du traitement CORT sur la performance au CAR chez les femelles contraste avec les résultats observés chez les mâles. Cela suggère que les femelles pourraient présenter une réponse différente au traitement CORT potentiellement liée à des mécanismes hormonaux ou neurobiologiques spécifiques au sexe. Cependant, aucune influence de la phase du cycle œstral n'a pu être mise en évidence statistiquement dans les résultats du CAR. Les résultats des femelles nécessitent une réplication et une validation avec

un échantillon plus important afin d'écartier un effet de la cohorte ou toute erreur de type 2 (détection de faux négatifs) afin de consolider les résultats obtenus.

Après 4-5 semaines de protocole, les femelles VEH montrent une latence de chute plus importantes que les mâles, et une probabilité de chute moindre, suggérant une prise de risque initialement moindre. Cependant, cette différence s'estompe après 7-8 semaines, probablement en raison de l'effet temporel décrit ci-dessus. Chez les femelles CORT, la latence de chute est initialement similaire à celle des mâles, mais après 7-8 semaines, elles chutent significativement plus précocement et plus souvent. Cette différence pourrait s'expliquer par les effets combinés du traitement CORT et de l'accumulation des tests comportementaux mis en évidence chez les mâles CORT plus haut.

## 6.2 NSF

Le NSF, contrairement au CAR, évalue les réponses comportementales dans un contexte appétitif, mettant en lumière les mécanismes d'adaptation et de prise de décision face à un conflit motivationnel avec des stimuli à valence positive (alimentation) et négative (contexte aversif). Il mesure principalement l'hyponéopragie, pouvant mettre en jeu une interaction entre le BAS et le BIS du modèle de Gray.

Un traitement CORT de 4 semaines augmente significativement la latence de consommation et diminue la probabilité de consommation chez les mâles, par rapport aux mâles VEH et traités avec un traitement CORT plus court (1 semaine). Ce résultat indique un impact négatif du stress chronique sur la capacité des mâles à surmonter la néophobie pour accéder à la nourriture. Dans le contexte du NSF, la latence de consommation représente la balance entre le besoin appétitif de se nourrir (BAS) et l'anxiété induite par la nouveauté de l'environnement (BIS) (David et al., 2009; Samuels and Hen, 2011). Une augmentation de cette latence traduit donc une prépondérance du BIS, augmentant l'anxiété et l'inhibition face à la nouveauté de l'environnement et dominant sur l'activation du BAS. Nos résultats sont cohérents avec ceux déjà décrits chez les souris mâles C57BL/6 après 4 (David et al., 2009) et 6 semaines de traitement (Cabeza et al., 2021b).

Les femelles montrent un effet temporel sur la consommation, similaire à celui observé dans le CAR : elles consomment plus rapidement et avec une plus forte probabilité à 4 semaines qu'à 1 semaine de traitement, indépendamment de sa nature. Des variations hormonales liées au cycle œstral pourraient influencer la réponse à la nouveauté et la prise de risque liée à la consommation. Une plus grande propension à explorer et à consommer à 4 semaines pourrait être liée à une phase spécifique du cycle, nécessitant une augmentation de la taille de l'échantillon et une mesure de la phase du cycle au moment de la passation du NSF. Une équipe de recherche a initialement observé une variabilité des réponses alimentaires liée au cycle œstral chez les femelles (**Francois et al., 2022**). Cependant, ces mêmes travaux de recherche ont démontré que le cycle œstral n'est pas le principal facteur expliquant cette variabilité, notamment en situation de stress.

Contrairement à ces résultats certaines études publiées rapportent un effet significatif de la CORT sur le comportement alimentaire dans le observé chez les souris femelles C57BL/6 après 8 semaines de traitement (**Mekiri et al., 2017; Ramadan et al., 2022**). L'absence d'effet statistique dans notre étude à 1 et 4 semaines suggère que les durées d'exposition à la CORT sont critiques et celles utilisées dans la présente étude pourraient être trop courtes pour induire des modifications comportementales significative dans ce test.

Après 1 semaine de traitement, les femelles présentent une latence de consommation plus importante et une probabilité de consommation plus faible que les mâles, tant dans le groupe VEH que CORT. Ceci suggère une plus grande sensibilité à la nouveauté chez les femelles, traduisant potentiellement une plus activation prépondérante du BIS et supérieure par rapport aux mâles. Cependant, à 4 semaines, cette différence s'atténue chez les femelles VEH et tend même à s'inverser chez les femelles CORT. Ce changement pourrait refléter une modulation de la réponse au stress par des facteurs hormonaux.

### **6.1 Corrélations**

Des animaux privilégiant des stratégies d'évitement (latences longues) dans un contexte aversif sans motivation alimentaire pourraient adopter le même type de stratégie d'évitement dans un contexte aversif avec motivation alimentaire. Dans ce sens, les corrélations mesurées entre les latences dans le CAR et le NSF indiquent que des mécanismes

sous-jacents communs peuvent expliquer les résultats obtenus dans ces deux tests. La corrélation positive significative entre les latences dans les tests du CAR et du NSF, plus marquée chez les femelles que chez les mâles, suggère une influence commune du BIS (système d'inhibition comportementale). Dans le modèle de Gray, le BIS joue un rôle crucial dans l'inhibition du comportement en réponse à des signaux de danger ou des stimuli conflictuels. Un BIS prédominant pourrait expliquer la plus longue latence observée dans les deux tests, chez les animaux les plus anxieux et les plus néophobiques. De plus, le FFFS (système de lutte-fuite-torpeur) pourrait être impliqué dans la réponse au test CAR, une activation excessive diminuant la latence de chute. L'interaction BIS/FFFS pourrait aussi jouer un rôle dans la réponse enregistrée dans le CAR. Dans le NSF, l'interaction entre le BIS et le BAS (Système d'Approche Comportementale) détermine la latence de consommation.

Bien que des mécanismes communs semblent impliqués, l'intensité faible à modérée de ces corrélations souligne la complexité des processus impliqués avec la participation d'autres facteurs. Cette observation appelle une analyse complémentaire des composantes comportementales de chaque test. L'analyse des comportements éthologiques (*freezing*, *head dipping*, *stretching*, présence au centre ou en périphérie, voir *e.g.*, **Blanchard et al., 2001**) et données métriques (durées d'immobilité, distance parcourue) dans le CAR et le NSF a été envisagée mais semble compromise par la disparité des temps passés dans les dispositifs et n'a donc pas (encore) été réalisée.

Chez les mâles, l'anxiété face à la nouveauté est modérément et positivement corrélée à la dégradation du pelage induite pharmacologiquement et comportementalement par la CORT. Les résultats du CAR présentent des variations similaires aux différences de latences observées entre les animaux VEH et les animaux CORT dans le NSF. L'absence d'une telle corrélation chez les femelles corrobore l'hypothèse proposée ci-dessus selon laquelle la durée du traitement n'a pas été assez longue pour mettre en évidence un effet comportemental dans le NSF.

Des analyses plus approfondies des aspects méthodologiques et des facteurs confondants permettraient d'affiner l'interprétation. L'intégration de mesures hormonales (CORT, estradiol, progestérone) et le suivi du cycle œstral chez les femelles sont

particulièrement importants pour clarifier les résultats obtenus et leurs effets sur la sensibilité au stress et les stratégies d'adaptation adoptés.

## 7. Conclusions partie II

En somme nos résultats indiquent une influence complexe du stress chronique et du sexe sur les comportements d'approche-évitement, que l'on peut interpréter entre autres par des interactions entre les FFFS, BIS et BAS, et leur sensibilité aux facteurs hormonaux (CORT et hormones sexuelles). Plus particulièrement, les différences de stratégies d'adaptation entre les sexes dans le CAR chez les animaux VEH corroborent les observations de la littérature (**Taylor et al., 2000**), soulignant que les mâles privilégient souvent des comportements de fuite par rapport aux femelles.

L'absence de mesures hormonales et le manque de données sur le cycle œstral constituent des limites de notre étude, notamment concernant l'interprétation de l'effet temporel observé chez les femelles. Des études complémentaires avec un échantillon plus important et incluant ces mesures pourraient aider à mieux comprendre les interactions entre le stress, les hormones, le sexe et les réponses comportementales. Il serait également pertinent d'étudier : (1) l'effet de la chronologie des tests sur les résultats du CAR chez les femelles ; (2) l'effet de la chronologie des tests sur les résultats du NSF pour les deux sexes ; (3) l'effet du cycle œstral sur les réponses comportementales avec ou sans l'influence du traitement CORT ; et (4) des dosages de la CORT circulante pour clarifier notamment l'effet cumulatif des tests sur le comportement des mâles CORT dans le CAR. Les résultats escomptés devraient contribuer à une compréhension plus précise des mécanismes sous-jacents à la réponse au stress et à la prise de décision.

Dans les prochains chapitres de cette thèse, les résultats de ces deux tests comportementaux (CAR et NSF) seront mis en relations avec ceux d'autres tests comportementaux.

### III. ÉTUDE DE L'EFFET D'UN TRAITEMENT CHRONIQUE AUX GLUCOCORTICOÏDES SUR LES PROCESSUS D'APPRENTISSAGES DEPENDANT DE L'HIPPOCAMPE ET/OU DU STRIATUM DORSAL CHEZ LES MALES

#### 1. Introduction

La prise de décision est un processus complexe et séquentiel. Construites à partir du diagramme présenté en introduction (**Figure 4**) (**Doya, 2008; Husain and Roiser, 2018; Rangel et al., 2008**), nos études ont déjà exploré les effets de la CORT et l'influence du sexe sur certaines étapes clés. Nous nous sommes ensuite demandé dans quelle mesure les effets de la CORT sur la prise de décision modulaient en particulier les stratégies orientées vers un but et/ou les habitudes.

Le stress peut favoriser la transition du contrôle comportemental d'un système orienté vers un but, qui encode les relations entre l'action et le résultat, à un système habituel qui repose sur l'apprentissage d'associations stimulus-réponse (**Meier et al., 2022**). Les effets de la CORT sur la dévaluation des résultats et la dégradation des contingences ont été évalués récemment par **Dieterich et al. (2019)** chez les souris mâles adultes. En particulier, les résultats de cette équipe montrent que la CORT chronique nuit à la dévaluation des résultats après un conditionnement instrumental limité, mais pas après un entraînement prolongé. De plus, la CORT chronique réduit la sensibilité à un résultat dévalorisé après un conditionnement instrumental limité, sans influencer la dégradation de la contingence, alors qu'un entraînement prolongé fait évoluer le comportement vers une réponse habituelle chez les animaux contrôle.

Nous avons choisi de façon complémentaire d'évaluer dans quelle mesure le traitement chronique CORT influençait les stratégies allocentrique et egocentrique en mettant en œuvre les tests d'apprentissage de la réponse (*Response Learning*, RL) et d'apprentissage spatial (*Place Learning*, PL) qui renseignent sur la prise de décision dirigées vers un but et la formation des habitudes dans un contexte de navigation spatiale motivée par des récompenses à collecter. Ces comportements dépendent en particulier de l'intégrité respectivement du striatum et de la formation hippocampique. Récemment, (**Geerts et al. (2020)**) ont démontré à

l'aide de données expérimentales de RL et PL, avec une inactivation fonctionnelle transitoire (par lidocaïne) de l'hippocampe ou du DLS, ainsi que d'un modèle computationnel d'apprentissage par renforcement, que le système hippocampo-striatal peut être considéré comme un système général de prise de décision par la combinaison adaptative de l'apprentissage stimulus-réponse (dépendant du DLS) et de l'utilisation d'une carte cognitive (en lien avec l'hippocampe). Le PL repose sur l'utilisation de repères externes pour créer une carte mentale de l'environnement et est donc considéré comme allocentrique, tandis que le RL s'appuie, sur le positionnement individuel et se base sur des mouvements ou des réponses précises et est donc dit égocentrique (**Goodman, 2021**). La relation entre le système hippocampique et le système striatal est souvent marquée par un jeu de compétition, où l'activation de l'hippocampe favorise des stratégies allocentriques tandis que le DLS promeut des stratégies fondées sur des habitudes. Des études montrent que des lésions du DLS compromettent l'apprentissage de réponse, soulignant une spécialisation fonctionnelle pour l'apprentissage égocentrique, où les décisions sont basées sur la mémoire des mouvements à partir de la position de l'individu (*e.g.*, **Chang and Gold, 2004; Compton, 2004; Thompson et al., 1980**). De plus, des études de lésions ont montré que la destruction de l'hippocampe entraîne une altération significative de la capacité de navigation allocentrique, mais n'affecte pas l'apprentissage égocentrique (*e.g.*, **Chang and Gold, 2004, 2003; Compton, 2004; Packard and McGaugh, 1996; Ramos, 2002**). Également, des études suggèrent qu'une lésion du DMS avant l'entraînement spatial incite les animaux à adopter une réponse égocentrique guidée par le DLS, renforçant ainsi sa position intermédiaire entre l'hippocampe et le DLS (*e.g.*, **Devan and White, 1999; Yin and Knowlton, 2004**).

Outre les tests de PL et RL, le test d'apprentissage d'aptitudes motrices utilisant un rotor en accélération (*rotarod*) permet d'évaluer la coordination motrice et l'apprentissage moteur dépendante du striatum dorsal (**Dang et al., 2006; Durieux et al., 2009; Liang et al., 2022; Lovinger, 2010; Yin et al., 2009**), deux aspects souvent affectés par le stress chronique (**Rodrigues et al., 2022; Shoji et al., 2024**). Dans ce cadre, ce test constitue un modèle complémentaire au RL de l'étude des fonctions associées au DLS et de l'influence de la CORT chronique dans notre étude.

Il a été démontré que le stress chronique peut altérer les processus d'apprentissage et la mémoire. Par exemple, l'administration chronique de GC a été associée à une inhibition de la

plasticité synaptique dans l'hippocampe, affectant ainsi les capacités d'apprentissage allocentrique (Pavlidis and McEwen, 1999). En revanche, des études indiquent que le stress peut favoriser l'adoption de stratégies d'apprentissage dépendantes du striatum (apprentissage des habitudes), suggérant une transition vers des comportements plus rigides et moins flexibles (Dieterich et al., 2019; Schwabe, 2013). De plus, certaines données expérimentales obtenues chez le rat ont déjà montré un effet délétère d'un stress chronique sur le temps passé sur le rotor (Mizoguchi et al., 2002) tout comme un traitement chronique CORT chez la souris (Harlé et al., 2017; Shoji et al., 2024).

Cette étude explore les effets de l'administration chronique de CORT sur l'apprentissage dépendant de l'hippocampe et du striatum dorsal à travers les paradigmes de PL, RL et de rotarod. L'analyse des performances dans ces tests, dans un modèle de stress chronique, pourrait apporter un éclairage sur les effets comportementaux et neurobiologiques de la CORT. Enfin, nous examinerons les stratégies d'adaptation active ou passive dans le test de la nage forcée (FST) (de Kloet and Molendijk, 2021; Molendijk and de Kloet, 2022) et le CAR.

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1 Animaux et design expérimental

Dans cette étude, 69 souris mâles C57BL/6J (Ets Janvier Labs, Saint-Berthevin, France) (VEH, n=35 ; CORT, n=34), âgées de 6 à 8 semaines au début de l'expérience, ont été utilisées. Toutes les souris ont été testées, respectivement dans l'ordre, dans un CAR et un FST durant la 5<sup>ème</sup> semaine de traitement, puis dans un test d'apprentissage d'aptitudes motrices (rotarod) pendant la 6<sup>ème</sup> semaine de traitement. Au début de la 7<sup>ème</sup> semaine de traitement, les souris ont soit participé au RL (VEH, n=20 ; CORT, n=19), soit au PL (VEH, n=15 ; CORT, n=15).

Comme précédemment, le FCS a été déterminé chaque semaine.

### 2.2 Test de la nage forcée

Le FST permet d'identifier le type actif ou passif (résignation) de stratégie adaptative dans une situation stressante sans échappatoire. L'animal cesse, après un certain temps plus ou moins long, toute tentative de fuite (comportement actif de nage) et s'immobilise

(comportement passif). Une latence plus courte avant la première immobilisation, ainsi que des durées totales d'immobilité prolongées ont souvent été interprétées comme l'expression d'un phénotype pseudo-dépressif (**Wang et al., 2014**). Ce test a longtemps été présenté comme ayant une validité prédictive pour identifier des molécules aux propriétés antidépressives. Pour autant, leur efficacité était observée après administration aigue, ne mimant pas leur effet clinique qui nécessite un délai plus important. Ainsi, l'interprétation de ce test a été affinée et est désormais considéré comme permettant d'identifier des stratégies d'adaptation active ou passive (**de Kloet and Molendijk, 2021; Molendijk and de Kloet, 2022**).

Il a été montré que différents protocoles de stress (**Eliwa et al., 2021; Kermorgant et al., 2021**) et la CORT chronique en particulier (**Cabeza et al., 2021b; Peanlikhit et al., 2017**) pouvaient moduler les réponses des rongeurs dans ce test et induire quelques fois davantage d'adaptation passive avec immobilité marquée, bien que ce ne soit pas toujours le cas (**David et al., 2009; Dieterich et al., 2019**)

La procédure utilisée suit celle décrite initialement par **Porsolt et al., (1978)** et se déroule en une seule étape. Chaque souris est introduite individuellement dans un bécher en verre rempli d'eau du robinet à  $33 \pm 2$  °C, afin que l'animal ne puisse pas poser ses pattes arrières ni sa queue sur le fond. La salle d'expérimentation n'avait pas une luminosité tamisée. Durant 6 minutes, la souris nage librement et son comportement est enregistré par une caméra latérale. La latence (en secondes) avant la première immobilisation (comportement passif de flottaison où seuls sont effectués des mouvements nécessaires au maintien de la tête hors de l'eau, les mouvements isolés de la queue, ou le mouvement isolé d'une des pattes), la durée totale d'immobilité (en secondes) et le nombre de séquences d'immobilisation sont comptabilisés. L'eau a été entièrement remplacée entre chaque passage de cage. Pour faciliter leur séchage et éviter l'hypothermie, les souris ont été placées près d'une source de chaleur après avoir été retirées de l'eau.

### ***2.3 Tâche d'apprentissage d'aptitudes motrices***

Comme indiqué précédemment, certaines étapes de la prise de décision nécessitent la mise en œuvre de réponses motrices. Afin de compléter notre étude des effets de la CORT sur la prise de décision, nous avons évalué son influence sur l'apprentissage d'aptitudes motrices

à l'aide d'un rotarod automatisé (Mouse RotaRod NG, Ugo Basile® SRL, Gemonio, Italie) pendant cinq jours consécutifs. La réalisation de cette tâche requiert une forme d'apprentissage procédural qui a été démontré comme dépendant fortement, entre autres (**Bergmann et al., 2020**), de l'intégrité fonctionnelle du striatum dorsal (**Dang et al., 2006**; **Durieux et al., 2009**; **Liang et al., 2022**; **Lovinger, 2010**; **Yin et al., 2009**).

Certaines données expérimentales obtenues chez le rat ont déjà montré un effet délétère d'un stress chronique sur le temps passé sur le rotor (**Mizoguchi et al., 2002**), comme un traitement répété à la CORT chez la souris (**Harlé et al., 2017**; **Shoji et al., 2024**).

Le premier jour a permis d'habituer les souris à l'appareil. Pour cela, elles ont été placées sur le rotor (3 cm de diamètre) avec une rotation constante de faible vitesse (5 révolutions par minute – RPM) jusqu'à tenir pendant au moins 90 secondes, dans une limite de 300 secondes. Pendant les quatre jours suivants, les animaux ont été testés trois fois consécutives avec un intervalle d'une minute entre les essais. Chaque essai commençait en plaçant les souris sur le rotor en rotation constante (5 RPM) pendant 60 secondes. Puis, un programme d'accélération était déclenché (de 5 à 40 RPM en 300 secondes). L'essai prenait fin si la souris tombait du rotor, si la souris restait statique sur le rotor pendant 5 révolutions, ou au bout d'une durée maximale de 600 secondes. La durée passée sur le rotor, ou latence à tomber (en secondes), a été mesurée et représentée en fonction des sessions successives. La salle d'expérimentation n'était pas d'une luminosité tamisée.

#### ***2.4 Test d'apprentissage de la réponse – Response learning***

Le RL est une tâche à une seule solution dans laquelle les souris doivent apprendre à se diriger systématiquement d'un même côté (à leur gauche ou à leur droite) dans un labyrinthe en croix pour récupérer une récompense (un micro-pellet ; 20 mg Dustless Precision Pellets® Grain-Based Diet, PHYPEP s.a.r.l., Paris, France). Ce test nécessite une stratégie égocentrique dépendante de l'intégrité du striatum dorsal (**Le Merrer et al., 2013**; **Packard, 2009**), par opposition à une stratégie allocentrique de navigation (ou PL ; dépendant de l'hippocampe) dirigée vers un but à partir de stimuli visuels externes.

Le test a été réalisé avec une luminosité inférieure à 28 lux au centre du dispositif afin de réduire l'aversion au contexte et de favoriser l'exploration. Le protocole utilisé pour le RL a été adapté de **Le Merrer et al., (2013)** et mis en place dans un labyrinthe en croix dont l'orientation des bras (Nord, Sud, Est, Ouest ; identifiés par des stimuli visuels externes distincts) a été choisie au préalable et est restée fixe pour toute l'expérience (

**Figure 19**). A chaque essai, les souris ont été aléatoirement placées individuellement à l'extrémité du bras Nord ou du bras Sud. Une moitié des souris a reçu la récompense en tournant à sa gauche, et l'autre moitié en tournant à sa droite. Cette tâche comporte trois phases : une habituation, un pré-entraînement, et un entraînement.

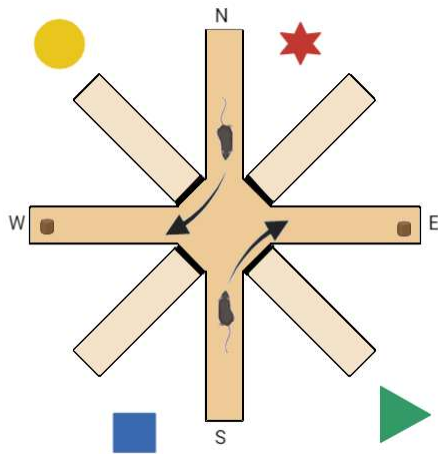
L'habituation s'est déroulée pendant quatre jours consécutifs à raison d'une session (5 minutes) par jour. Pour chaque essai, tous les bras étaient accessibles. Le premier jour, les souris ont été disposées dans le labyrinthe en absence de récompense. Le second, des pellets ( $n = 15$ ) ont été dispersés dans l'ensemble du labyrinthe. Au troisième jour, un chemin de cinq pellets le long du bras appâté a permis de mener la souris à la mangeoire distale. Pour le dernier jour d'habituation, un seul pellet a été disposé dans la mangeoire du bras appâté.

Pendant le pré-entraînement et l'entraînement, chaque souris a été confinée (fermeture de portes guillotines actionnées manuellement) pendant quinze secondes dans le bras de départ (Nord ou Sud aléatoirement ; bras opposé fermé) avant de pouvoir accéder aux bras cibles (Est et Ouest) dans la limite de cinq minutes pour faire un choix, sans quoi l'essai se terminait. Lors de l'entrée dans l'un de ces deux bras, la souris a été confinée le temps de consommer la récompense (dans la limite de cinq minutes et au minimum vingt secondes). Une entrée est comptabilisée à partir du moment où le corps de la souris (à l'exception de la queue) avec ses quatre pattes, a passé le pas d'une porte.

La phase de pré-entraînement a duré deux jours consécutifs, à raison de deux sessions par jour et par souris. Pendant cette phase, les souris ont eu la possibilité de corriger un choix incorrect afin de trouver la nourriture dans le bras alternatif, appâté.

L'entraînement a duré dix-sept jours (sessions), à raison de cinq essais par jour et par souris. Pendant le premier jour d'entraînement, les souris ont eu le droit à une procédure de correction similaire au pré-entraînement. La latence de choix (en secondes) à entrer dans un

des bras cibles (Est ou Ouest), ainsi que l'occurrence du choix (pourcentage d'entrée dans le bras appâté à chaque session) ont été mesurées. Également, la latence à consommer le pellet a été enregistrée et notée (valeur de 20 par défaut lorsque le pellet était consommé dans les 20 premières secondes réglementaires).



**Figure 19 - Schéma d'un exemple de session d'entraînement du test d'apprentissage de la réponse.**

Ici, la souris doit apprendre à tourner systématiquement à droite afin de récupérer une récompense (un pellet), après 15s de confinement dans le bras de départ (Aléatoirement Nord ou Sud). Le labyrinthe est entouré d'indices visuels constants. (N, Nord ; E, Est ; S, Sud ; W, Ouest).

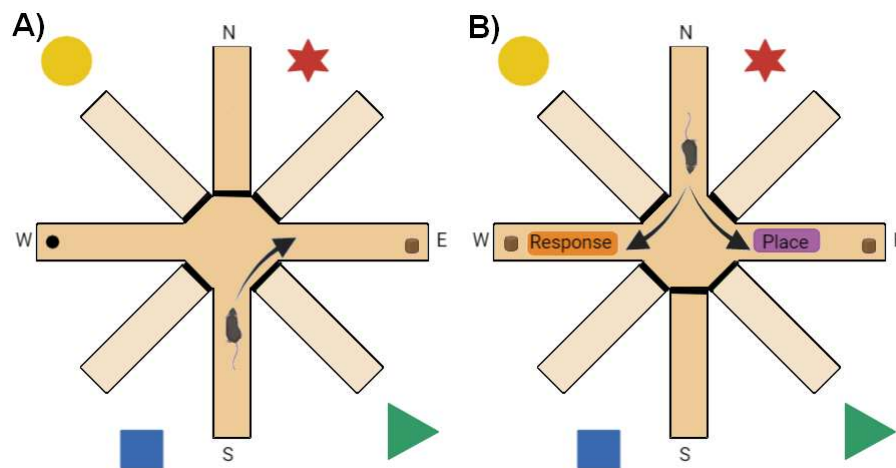
Lorsque les souris ne choisissaient pas, la valeur maximale +1 seconde (301s) leur a été assignée pour la latence de choix et l'essai a été considéré comme un choix incorrect. Lorsque les souris ne consommaient pas la récompense après un choix correct, la valeur maximale +1 seconde (301s) leur a été assignée pour la latence de consommation.

### **2.5 Test d'apprentissage spatial - Place learning**

Le PL est un test d'apprentissage spatial à deux solutions qui permet de déterminer la stratégie de navigation utilisée par les souris et son évolution au fur à mesure de leur apprentissage (**Figure 20**). Le test a été réalisé avec une luminosité inférieure à 28 lux au centre du dispositif. Le protocole utilisé pour le PL a été adapté de Le Merrer *et al.* (2013) et mis en place dans un labyrinthe en croix dont l'orientation des bras (Nord, Sud, Est, Ouest ; identifiés par des stimuli visuels externes distincts) a été choisie au préalable et est restée fixe pour toute l'expérience. A chaque essai, les souris ont été placées individuellement à l'extrémité du bras Sud. Une moitié des souris a reçu la récompense en tournant à sa gauche/vers l'Ouest, et l'autre moitié en tournant à sa droite/vers l'Est. Cette tâche comporte trois phases : une habituation, un entraînement et des « essais à l'aveugle » ou *probe-trials* (PT).

La phase d'habituation se trouve être exactement la même que pour le RL. De même, l'entraînement est similaire à celui mis en place pour le RL, à deux exceptions près : les souris étaient initialement placées uniquement dans le bras Sud, et la phase d'entraînement a duré 13 jours. Les souris ont également eu une procédure de correction lors de la première session et les données récoltées l'ont été de la même façon que pour le RL.

Trois sessions de PT ont été insérées entre les sessions d'entraînement (entre les sessions 4 et 5, 10 et 11 et après l'ultime session 13) afin de déterminer quelle stratégie de navigation était utilisée par les souris à un moment donné de leur apprentissage. Les PT se sont déroulés de la même façon que les sessions d'entraînement, à deux exceptions près : les souris étaient initialement placées uniquement dans le bras Nord, et les deux bras Ouest et Est étaient appâtés. La stratégie utilisée par la souris a été déterminée en fonction du protocole suivant (exemple pour une souris dont le bras appâté lors de l'entraînement était à droite/vers l'Est). Pour chaque essai, lorsque la souris tournait à droite/vers l'Ouest, le score de 100 a été assigné, correspondant à une réponse dite égocentrique. Autrement, si elle tournait à gauche/vers l'Est, le score de 0 a été assigné, correspondant à une réponse dite allocentrique. Pour chaque session de PT, la moyenne de ces scores a été faite pour chaque souris pour déterminer la proportion de choix égocentrique.



**Figure 20 – Schéma d'un exemple de session d'entraînement du test d'apprentissage spatial (A) et d'une session de probe-trial (B).**

Le labyrinthe est entouré d'indices visuels constants. Ici, la souris doit apprendre à tourner à droite ou vers l'Est (E) afin d'obtenir une récompense (pellet), après 15s de confinement dans le bras de départ (S, Sud). Pendant les probe-trial, le bras de départ (N, Nord) est à l'opposé de celui utilisé pendant les sessions d'entraînement. La

souris peut tourner à droite/vers l'Ouest (W) (Response), ou à gauche/vers l'Est (Place) pour percevoir une récompense.

### 3. Résultats

#### 3.1 Etat du pelage

Comme dans les cohortes précédentes, le traitement chronique CORT entraîne un effet négatif sur le FCS [Effet principal du traitement :  $F_{(1,737)}=103.8$ ,  $p<0.0001$ ,  $\eta^2=0.12$ ], celui-ci se dégradant de plus en plus au fil du temps [Effet principal de la durée du traitement :  $F_{(10,737)}=14.0$ ,  $p<0.0001$ ,  $\eta^2=0.16$  ; interaction traitement x durée du traitement :  $F_{(10,737)}=4.2$ ,  $p<0.0001$ ,  $\eta^2=0.05$ ] (**Figure 21**). Cette différence de dégradation du FCS est significative à partir de 3 semaines de traitement (Moyenne FCS  $\pm$  SEM, semaine 0 : VEH=0.30 $\pm$ 0.08, CORT=0.15 $\pm$ 0.06 ; semaine 3 : VEH=0.43 $\pm$ 0.08 ; CORT=1.35 $\pm$ 0.26) [post-hoc Duncan : VEH vs. CORT : FCS<sub>0</sub>,  $p=0.591$  ; FCS<sub>1</sub>,  $p=0.898$  ; FCS<sub>2</sub>,  $p=0.214$  ; FCS<sub>3-5</sub>,  $p<0.001$  ; FCS<sub>6</sub>,  $p<0.05$  ; FCS<sub>7</sub>,  $p<0.01$  ; FCS<sub>8</sub>,  $p<0.001$  ; FCS<sub>9-10</sub>,  $p<0.0001$ ]. Le groupe CORT présente une dégradation du FCS sur le long terme, tandis que le groupe VEH présente une dégradation du FCS à la dernière semaine de test (Moyenne FCS  $\pm$  SEM, semaine 10 : VEH=0.93 $\pm$ 0.18 ; CORT =2.49 $\pm$ 0.30) [post-hoc Duncan : VEH, FCS<sub>0</sub> vs. FCS<sub>1-9</sub>,  $p>0.05$  ; FCS<sub>0</sub> vs. FCS<sub>10</sub>,  $p<0.01$  ; CORT : FCS<sub>0</sub> vs. FCS<sub>1-6,8-10</sub>,  $p<0.0001$  ; FCS<sub>0</sub> vs. FCS<sub>7</sub>,  $p<0.001$ ]. Ce résultat, conforme à ceux de la littérature, montre un effet cumulatif du traitement CORT sur la dégradation de l'état du pelage, révélant ses effets pharmacologiques directs au niveau de la peau, effets interprétés parfois comme résultant aussi d'altérations de comportements autodirigés en lien avec l'induction d'un phénotype d'anxiété-dépression (Nollet et al., 2013; Pérez, 2011).

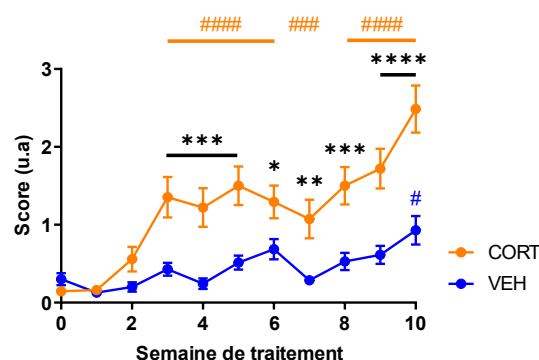
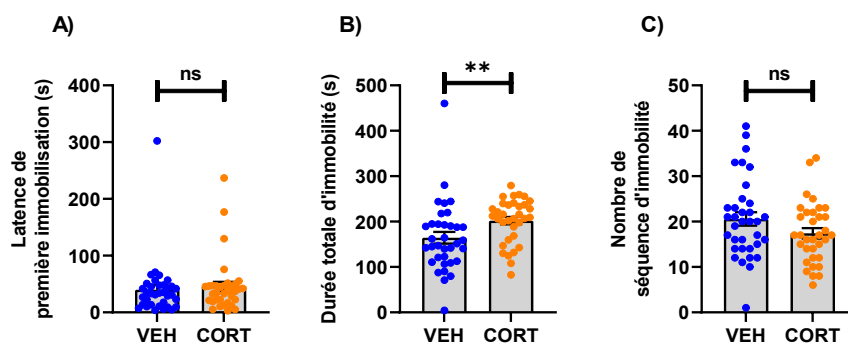


Figure 21 – Effet du traitement chronique CORT sur l'état du pelage.

Le traitement chronique CORT provoque une dégradation de l'état du pelage chez les souris traitées. (post-hoc Duncan :  $p < 0.05$ , \* ou #;  $p < 0.01$ , \*\* ;  $p < 0.001$ , \*\*\* ou ###;  $p < 0.0001$ , \*\*\*\* ou ####. Etoiles noires : VEH vs. CORT ; # de la couleur du groupe : vs. FCS0).

### 3.2 Test de la nage forcée

Dans le FST, après 5 semaines de traitement, les souris CORT présentent une durée totale d'immobilité supérieure (Durée totale d'immobilité (s)  $\pm$  SEM :  $202.08 \pm 8.30$ ) à celle des souris VEH (Durée totale d'immobilité (s)  $\pm$  SEM :  $164.28 \pm 13.03$ ) [t-test :  $t_{67} = -2.4$ ,  $p < 0.01$ ] (**Figure 22**). Pour autant, aucun effet statistiquement significatif du traitement n'a été mis en évidence ni sur la latence avant la première immobilité (Latence avant 1<sup>ère</sup> immobilité (s)  $\pm$  SEM : VEH,  $39.72 \pm 8.37$  ; CORT,  $45.80 \pm 8.19$ ) [t-test :  $t_{67} = -0.5$ ,  $p = 0.605$ ], ni sur le nombre de séquences d'immobilité (Nombre de séquences d'immobilité (s)  $\pm$  SEM : VEH,  $20.57 \pm 1.48$  ; CORT,  $17.41 \pm 1.14$ ) [t-test :  $t_{67} = 1.7$ ,  $p = 0.096$ ]. Ces résultats suggèrent que le traitement CORT favorise une stratégie d'adaptation passive par rapport au groupe contrôle, dans le FST. Ceci pourrait relever d'un effet anxio-dépressif du traitement CORT chronique selon l'interprétation de certains auteurs (**Wang et al., 2014**).

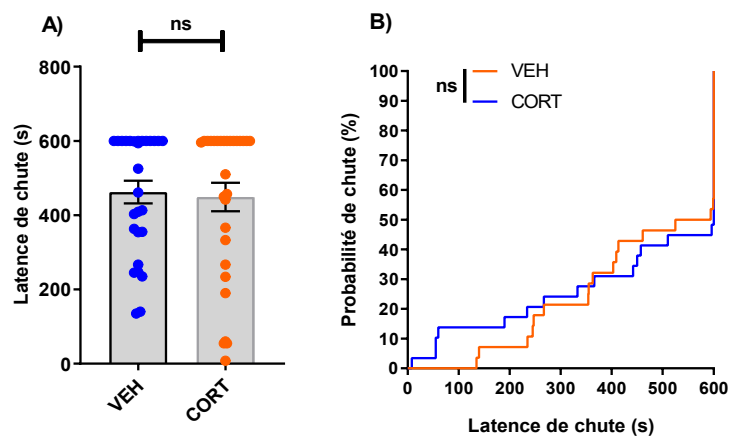


**Figure 22 – Effet du traitement chronique CORT sur la stratégie d'adaptation des souris dans le test de la nage forcée.**

L'administration chronique de CORT (5 semaines consécutives) augmente significativement la durée d'immobilité illustrant une stratégie adaptative moins active qu'en condition contrôle (**B**). Aucun effet du traitement n'a été mis en évidence sur la latence de la première immobilisation (**A**), ni sur le nombre de séquences d'immobilité (**C**). (t-test : ns, non significatif ;  $p < 0.01$ , \*\*)

### 3.3 Test d'évitement du vide

Plusieurs animaux ont chuté en arrière après avoir reculé. Ces animaux ont été retirés des résultats (VEH, n=6 ; CORT, n=5). Dans le CAR, les deux groupes ne montrent pas de différence significative quant à la latence de chute (Latence de chute (s)  $\pm$  SEM : VEH, 462.32 $\pm$ 30.51 ; CORT, 449.07 $\pm$ 38.29) [t-test :  $t_{55}=-0.3$ ,  $p=0.789$ ], ni en termes de probabilité de chute [GBW, VEH vs. CORT :  $\chi^2=0.4$ ,  $p=0.833$ ] (**Figure 23**). Ces résultats montrent que le traitement CORT chronique n'influence pas la prise de risque dans un contexte aversif non appétitif évaluée par le CAR chez les souris à la cinquième semaine de traitement.



**Figure 23 – Effet du traitement chronique CORT sur la prise de risque dans un contexte aversif non appétitif dans le test d'évitement du vide.**

Le traitement chronique CORT n'a pas d'effet significatif sur la prise de risque à la 5<sup>ème</sup> semaine de traitement. **(A)** En moyenne, les souris CORT chutent de la plateforme avec la même latence que les animaux contrôles (t-test : ns, non significatif). **(B)** Le traitement CORT n'affecte pas les probabilités de chute de la plateforme à la 5<sup>ème</sup> semaine de traitement. (Gehan-Breslow-Wilcoxon : ns, non significatif).

Par ailleurs, la latence de chute dans le CAR a été mise en relation avec les résultats du FST par un test de corrélation de Spearman. Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la latence de chute et la latence de 1<sup>ère</sup> immobilité [ $r=0.16$  ;  $p=0.234$ ], la durée d'immobilité [ $r=0.07$  ;  $p=0.617$ ] ou le nombre de séquences d'immobilité [ $r=0.10$  ;  $p=0.452$ ]. Les stratégies d'adaptation adoptées dans ces deux tests semblent donc indépendantes.

### 3.4 Test d'apprentissage moteur

Ce test est utilisé comme un reflet de l'apprentissage moteur et des habiletés motrices nécessitant un striatum dorsal intact et fonctionnel (Dang et al., 2006; Durieux et al., 2009; Liang et al., 2022; Lovinger, 2010; Yin et al., 2009). L'objectif était ici, de constater l'effet éventuel du traitement CORT sur ces fonctions et indirectement sur cette structure, compte tenu de l'effet du stress chronique sur l'anatomie et le fonctionnement du striatum dorsal (Dias-Ferreira et al., 2009).

Les souris démontrent un apprentissage avec une amélioration de leurs performances à rester sur le rotor au fur et à mesure des sessions. Les résultats du test d'ANOVA à mesures répétées soulignent un effet du temps [ $F_{(3,201)}=51.5$ ,  $p<0.0001$ ,  $\eta^2=0.43$ ] et un effet du traitement [ $F_{(1,67)}=8.2$ ,  $p<0.01$ ,  $\eta^2=0.11$ ], mais pas d'interaction traitement x temps [ $F_{(3,201)}=1.6$ ,  $p=0.192$ ,  $\eta^2=0.02$ ]. Ainsi, la répétition des sessions augmente le temps passé sur le rotor pour tous les groupes de façon significative (Latence de chute (s)  $\pm$  SEM : VEH<sub>Session1</sub> : 214.54 $\pm$ 9.81 ; VEH<sub>Session4</sub> : 363.15 $\pm$ 17.23 ; CORT<sub>Session1</sub> : 186.40 $\pm$ 9.23 ; CORT<sub>Session4</sub> : 291.40 $\pm$ 17.35). De même, les performances entre les souris CORT et celles contrôles sont significativement moindres. Pour autant, l'absence d'interactions entre les facteurs indique que les deux groupes voient leurs performances évoluer de façon parallèle (Figure 24). Ainsi, malgré un apprentissage moteur striatum-dépendant équivalent dans les deux groupes, le traitement chronique CORT impacte les performances motrices des souris et induit des altérations motrices.

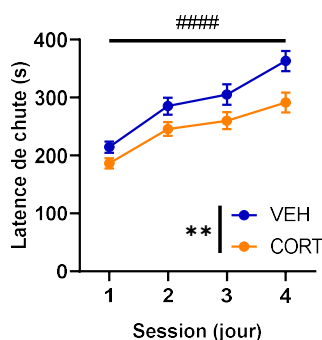


Figure 24 – Effet du traitement chronique CORT sur l'apprentissage moteur et l'habileté motrice.

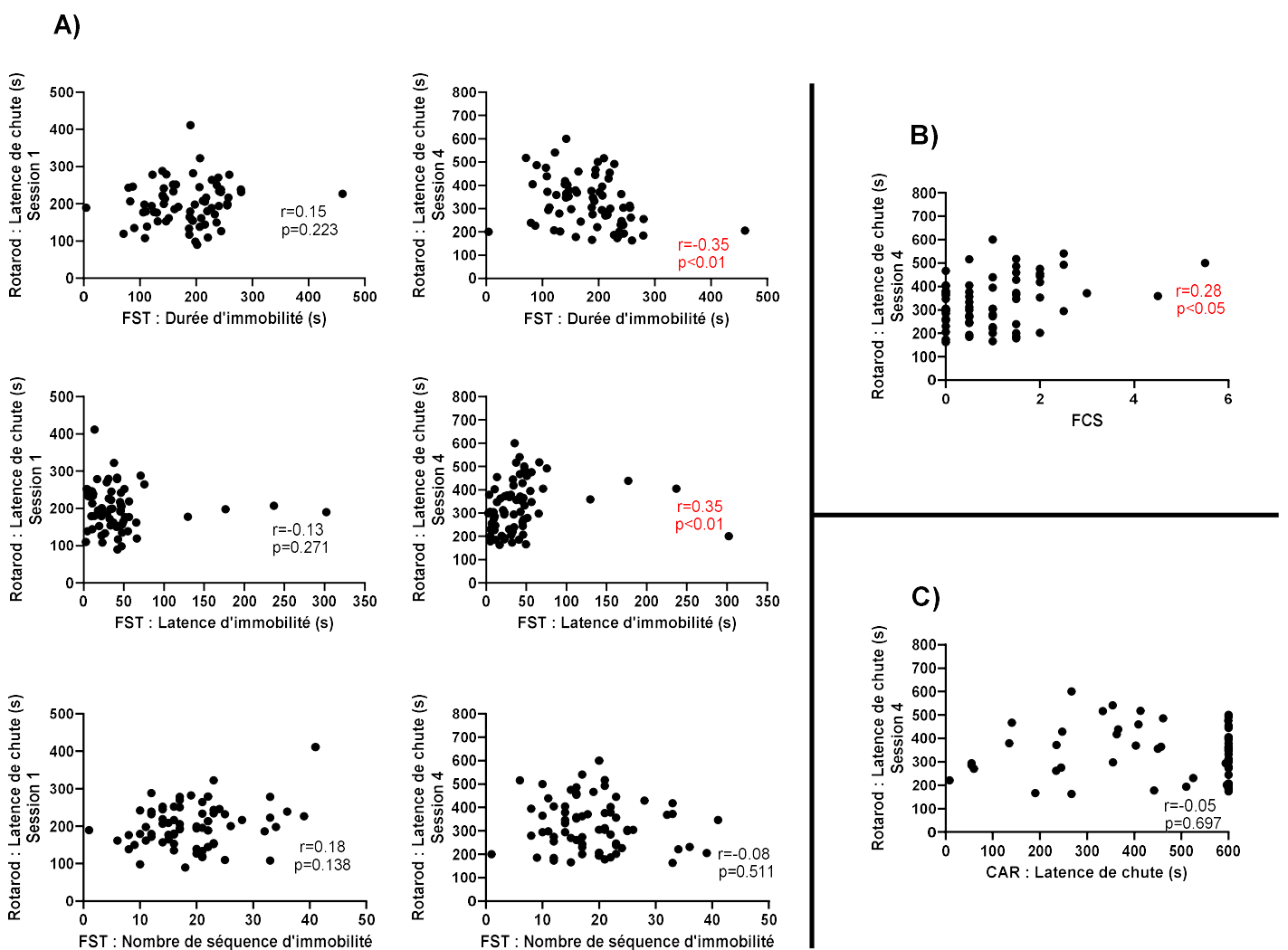
L'ensemble des animaux voit ses performances augmenter au fil des sessions (RM-ANOVA : \*\*\*\*,  $p<0.0001$ ). Pour autant, les animaux traités à la CORT chutent plus vite du rotor que les animaux du groupe contrôle (RM-ANOVA : \*\*,  $p<0.01$ ).

### 3.5 Mise en relation des données

Afin de vérifier dans quelle mesure l'adaptation passive dans le FST et le CAR induite par la CORT pourrait relever d'une éventuelle perturbation motrice, nous avons testé si les différentes variables étaient corrélées aux performances dans le rotarod. Nous avons également mis en relation les performances dans le rotarod avec le FCS correspondant (**Figure 25**).

L'analyse de corrélation entre la latence de chute dans la dernière session de rotarod et la durée d'immobilité dans le FST révèle une corrélation négative faible mais significative [ $r=-0.35$ ,  $p<0.01$ ], suggérant qu'une meilleure performance motrice pourrait être associée, dans une certaine mesure, à une diminution de l'immobilité dans le FST (**Figure 25 A**). De plus, la latence de chute dans le rotarod a également été mise en relation avec la latence d'immobilité dans le FST, indiquant une corrélation positive faible significative entre ces deux variables [ $r=0.35$ ,  $p<0.01$ ]. Une corrélation positive faible mais significative a également été observée entre la latence de chute dans le rotarod et le dernier score de FCS des souris [ $r=0.28$ ,

$p < 0.05$ ], suggérant un lien potentiel entre les capacités motrices et la dégradation de l'état du pelage (**Figure 25 B**). Concernant les latences de chutes dans le CAR, les analyses de corrélations linéaires suggèrent que les aspects comportementaux mesurés dans le rotarod ne sont pas liés aux mesures de latence de chute du CAR dans cette étude. Ainsi, les déficits observés dans le rotarod ne sont pas imputables à une différence de stratégie d'adaptation active/passive telle qu'évaluée dans le CAR et la stratégie d'adaptation évaluée dans le CAR n'est pas imputable à un déficit moteur tel qu'observé dans le rotarod (**Figure 25 C**).



**Figure 25 - Corrélations entre les latences de chutes dans le test d'apprentissage moteur (rotarod) et les données d'immobilité dans le test de la nage forcée (FST) (A), le score de l'état du pelage (FCS) correspondant (B) et la latence de latence de chute dans le test d'évitement du vide (CAR) (C) chez les souris mâles.**

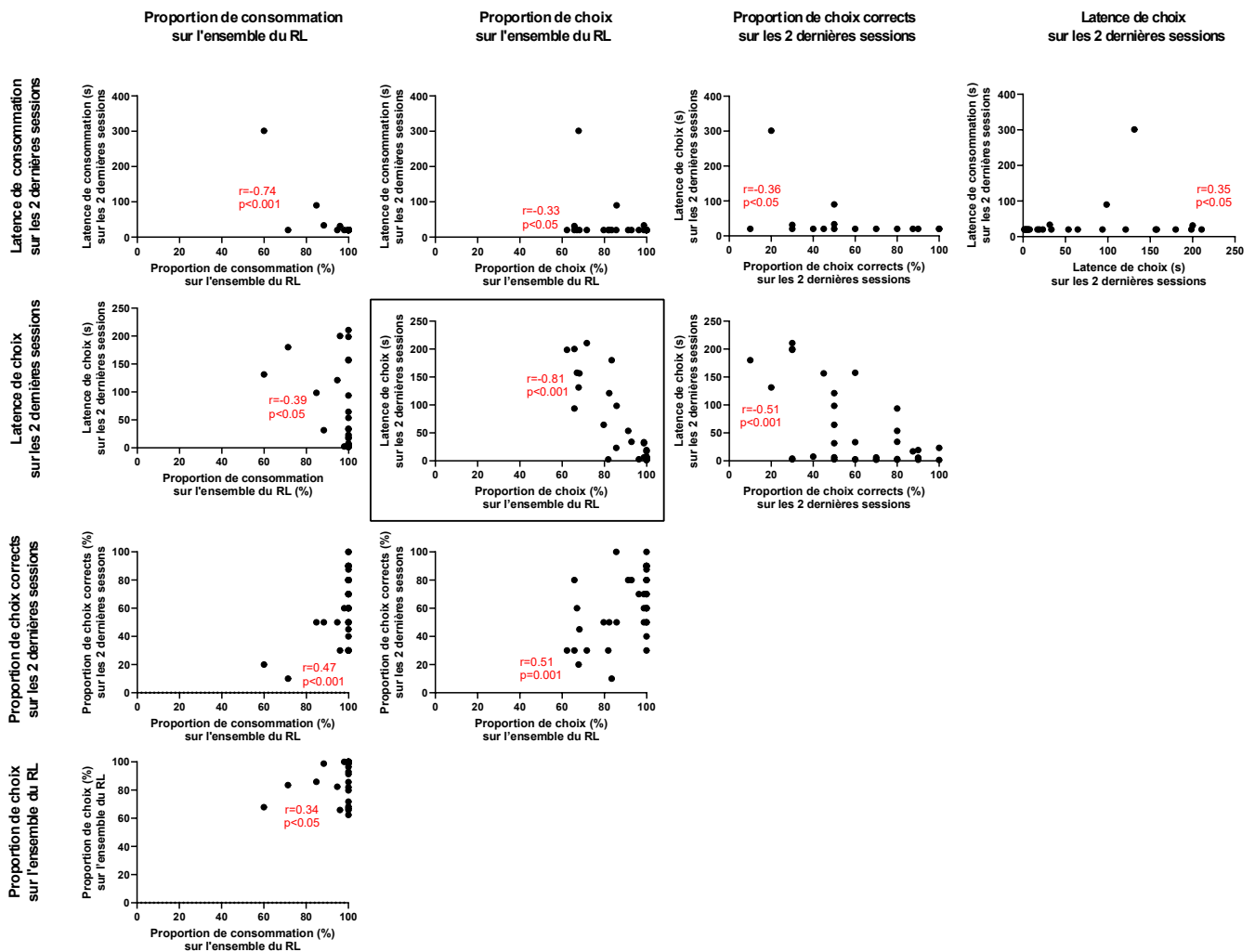
Rouge = corrélation de Spearman ( $r$ ) significative.

### 3.6 Test d'apprentissage de la réponse

#### a. Performances globales

Il est à noter que des différences de comportement dans le test du RL ont été relevées en fonction du traitement. Certaines souris ne faisaient pas de choix durant un essai et/ou ne consommaient pas la récompense après avoir effectué un choix correct. Sur l'ensemble du test, la proportion de choix diffère significativement en fonction du traitement avec une grande variabilité pour les CORT (Proportion de choix effectué sur l'ensemble du RL (%)  $\pm$  SEM : VEH=99.59 $\pm$ 0.35 ; CORT=81.77 $\pm$ 3.04) [UMW, VEH vs. CORT : Z=4.95, p<0.0001] (**Figure 27 A**), comme la proportion de consommation de la récompense (Proportion de consommation de la récompense sur l'ensemble du RL (%)  $\pm$  SEM : VEH=100 $\pm$ 0.00 ; CORT=94.39 $\pm$ 2.55) [UMW, VEH vs. CORT : Z=2.94, p<0.01] (**Figure 27 B**). Afin de vérifier l'impact de ces différences sur les performances finales des animaux, des tests de corrélations linéaires ont été effectués entre la proportion de choix corrects, le délai avant un choix et la latence de consommation des 2 dernières sessions d'entraînement, et les proportions de choix et de consommation sur l'ensemble du test (**Figure 26**). Afin d'avoir une valeur analysable pour chaque souris, les données des 2 dernières sessions ont été moyennées en une seule pour le délai avant un choix et la latence de consommation. Il en ressort principalement une corrélation négative forte et significative : le délai moyen avant un choix aux 2 dernières sessions de RL est corrélé négativement à la proportion de choix sur l'ensemble du RL [ $r=-0.81$ , p<0.001]. La quantité des choix est inversement reliée à leur vitesse d'exécution. Ainsi la quantité de choix pourrait être un indicateur fiable de leur vitesse d'exécution. D'autres corrélations de rang de Spearman

faibles et modérées ont été trouvées significatives entre les données du RL, indiquant des liens plus subtils entre les différents paramètres mesurés (*Figure 26*).



**Figure 26 - Corrélations entre les proportions de consommation, de choix, de choix corrects et les latences de choix et de consommation dans le test d'apprentissage de la réponse (RL).**

Rouge = corrélation de Spearman (r) significative. Cadre noire = La quantité des choix est inversement reliées à leur vitesse d'exécution.

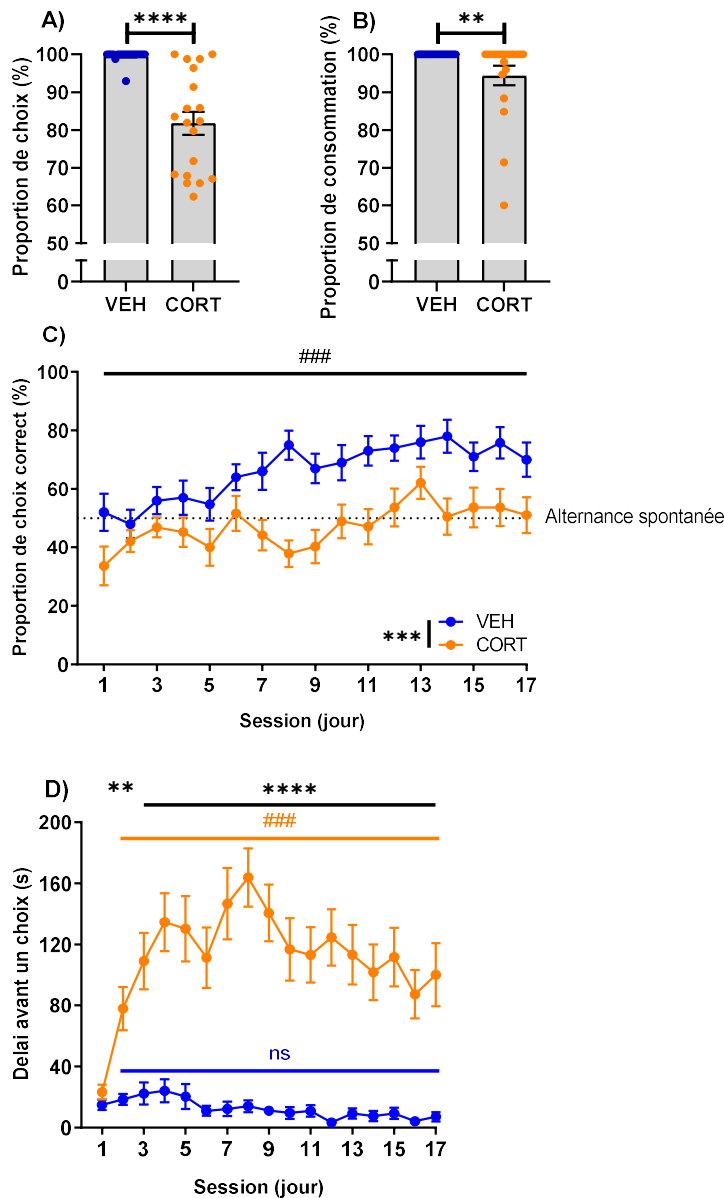
La répétition des sessions d'entraînement augmente les proportions de choix corrects pour les deux groupes d'animaux, mais les CORT ont des performances moindres que les VEH. Les résultats du test d'ANOVA à mesures répétées concernant les performances des souris dans le RL soulignent un effet principal du temps [ $F_{(16,592)}=4.3$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.10$ ] et un effet

principal du traitement [ $F_{(1,37)}=25.8$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.17$ ], mais pas d'interaction traitement x temps [ $F_{(16,592)}=1.16$ ,  $p=0.296$ ,  $\eta^2=0.03$ ]. Au début, les animaux VEH semblent avoir une stratégie de réponse en alternance spontanée jusqu'à la 5<sup>ème</sup> session (Proportion de choix corrects (%)  $\pm$  SEM : session<sub>1</sub>=52.0 $\pm$ 6.39 ; session<sub>2</sub>=48.0 $\pm$ 4.90 ; session<sub>3</sub>=56.0 $\pm$ 4.67 ; session<sub>4</sub>=57.0 $\pm$ 5.85 ; session<sub>5</sub>=54.75 $\pm$ 5.54) [t-test, session (%) vs. 50 % : session<sub>1</sub>,  $t_{20}=0.3$ ,  $p=0.758$  ; session<sub>2</sub>,  $t_{20}=0.4$ ,  $p=0.688$  ; session<sub>3</sub>,  $t_{20}=1.3$ ,  $p=0.214$  ; session<sub>4</sub>,  $t_{20}=1.2$ ,  $p=0.246$  ; session<sub>5</sub>,  $t_{20}=0.9$ ,  $p=0.402$ ] avant d'avoir des performances significativement différentes de 50% à partir de la 6<sup>ème</sup> session (Proportion de choix corrects (%)  $\pm$  SEM : session<sub>6</sub>=64.0 $\pm$ 4.50 ; session<sub>17</sub>=70.0 $\pm$ 5.89) [t-test : session<sub>6</sub>,  $t_{19}=3.1$ ,  $p<0.01$  ; session<sub>17</sub>,  $t_{19}=3.4$ ,  $p<0.01$ ]. Concernant les animaux CORT, ils présentent un comportement défavorable au début avec d'avantage de choix incorrects lors des 2 premières sessions [Proportion de choix corrects (%)  $\pm$  SEM : session<sub>1</sub>=33.68 $\pm$ 6.68 ; session<sub>2</sub>=42.11 $\pm$ 3.71) [t-test, session (%) vs. 50 % : session<sub>1</sub>,  $t_{18}=2.4$ ,  $p<0.5$  ; session<sub>2</sub>,  $t_{18}=2.1$ ,  $p<0.5$ ], puis consolident une stratégie d'alternance spontanée (Proportion de choix corrects (%)  $\pm$  SEM : session<sub>3</sub>=46.84 $\pm$ 3.42 ; session<sub>17</sub>=51.05 $\pm$ 6.16) [t-test : session<sub>3</sub>,  $t_{18}=0.9$ ,  $p=0.369$  ; session<sub>17</sub>,  $t_{18}=0.2$ ,  $p=0.866$ ] (**Figure 27 C**). Le pré-entraînement aurait dû biaiser les animaux vers une stratégie de réponse au début du test, et ce n'est pas le cas ici. Ces résultats soulignent un apprentissage de la réponse chez les souris VEH, mais pas chez les souris CORT.

#### b. Données chronométriques

Au-delà des performances en elles-mêmes, le délai que mettent les souris avant de faire un choix est différent entre les groupes (**Figure 27 D**). Les analyses soulignent un effet de la répétition des sessions (temps) [ $F_{(16,592)}=6.0$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.14$ ] et un effet du traitement [ $F_{(1,37)}=53.4$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.59$ ], ainsi qu'une interaction traitement x temps [ $F_{(16,592)}=5.7$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.13$ ]. Alors que le délai de choix lors de la 1<sup>ère</sup> session d'entraînement ne diffère pas entre les groupes (Délai de choix (s)  $\pm$  SEM : VEH<sub>session1</sub>=15.00 $\pm$ 3.50 ; CORT<sub>session1</sub>=23.32 $\pm$ 4.78) [*post-hoc* Duncan, VEH vs. CORT : session<sub>1</sub>,  $p=0.700$ ], il devient significativement différent dès la seconde session [*post-hoc* Duncan, VEH vs. CORT : session<sub>2</sub>,  $p<0.01$  ; session<sub>3-17</sub>,  $p<0.0001$ ]. En effet, alors que les souris VEH ont un délai de choix faible et statistiquement stable au fil des sessions (Délai de choix (s)  $\pm$  SEM : session<sub>8</sub>=14.13 $\pm$ 4.0 ; session<sub>17</sub>=7.15 $\pm$ 3.06) [*post-hoc* Duncan, session<sub>1</sub> vs. session<sub>8</sub>,  $p=0.677$  ; session<sub>1</sub> vs. session<sub>17</sub>,  $p=0.498$ ], le délai de choix des souris CORT augmente jusqu'à la 8<sup>ème</sup> session par rapport à la

1<sup>ère</sup> session (Délai de choix (s) ± SEM : session<sub>8</sub>=163.80±19.08) [*post-hoc* Duncan's, session<sub>1</sub> vs. Session<sub>8</sub> : p<0.001] avant de diminuer progressivement (Délai de choix (s) ± SEM : session<sub>17</sub>=100.10±20.74) [*post-hoc* Duncan, session<sub>1</sub> vs. Session<sub>17</sub> : p<0.0001 ; session<sub>8</sub> vs. Session<sub>17</sub> : p<0.0001], tout en restant plus élevé que celui des VEH.



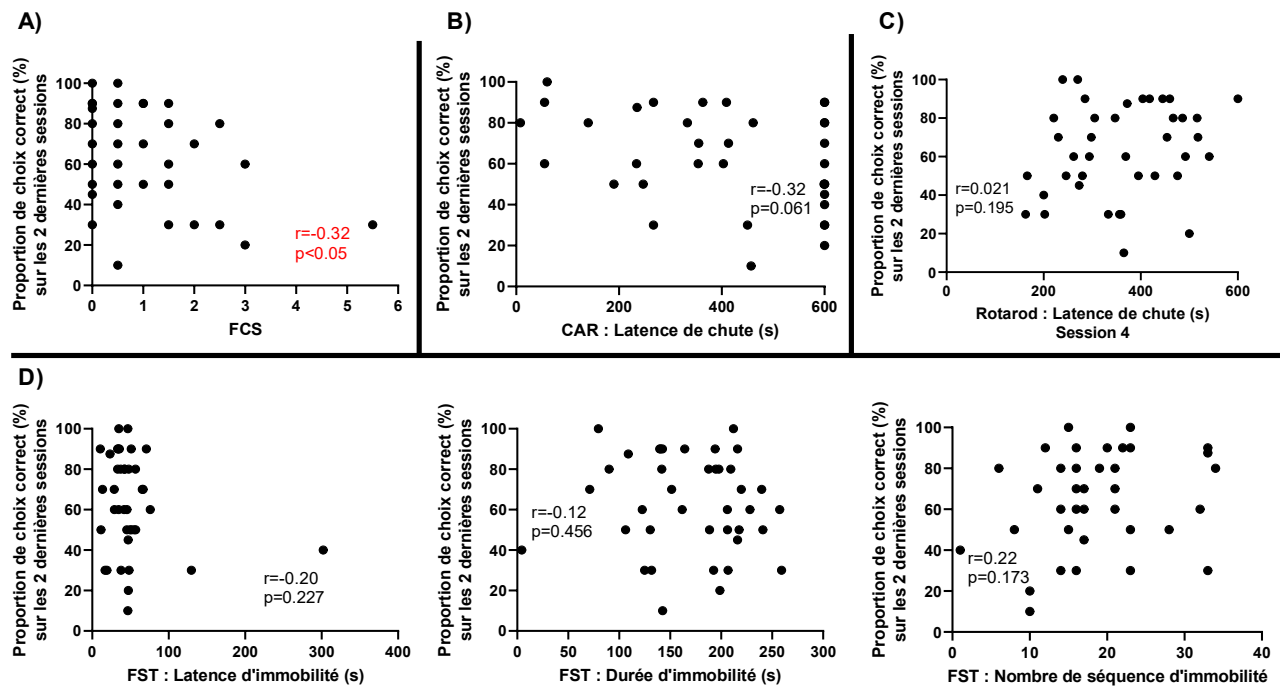
**Figure 27 – Effet du traitement chronique CORT sur différents paramètres du test d'apprentissage de la réponse.**

**(A)** La proportion de choix sur l'ensemble du test diffère entre les groupes VEH et CORT. **(B)** La proportion de consommation de la récompense sur l'ensemble du test diffère entre les groupes VEH et CORT. **(C)** La répétition des sessions d'entraînement augmente les proportions de choix corrects pour les deux groupes d'animaux, mais les CORT ont des performances moindres que les VEH. **(D)** Le délai avant un choix diffère entre les groupes VEH et CORT. (U de Mann-Whitney et *post-hoc* Duncan : ns, non-significatif ; p<0.05, \* ou # ; p<0.01, \*\* ou ## ; p<0.001, \*\*\* ou ###. Etoiles noires : VEH vs. CORT ; # de la couleur du groupe : vs. session1).

**c. Mise en relation des résultats du test d'apprentissage de la réponse et d'autres paramètres comportementaux**

Les corrélations linéaires entre la proportion de choix corrects lors des 2 dernières sessions de test de RL et divers paramètres comportementaux ont été analysées, suggérant un lien subtil entre ces deux paramètres mesurés (**Figure 28**). Une corrélation de rang de

Spearman faible mais significative a été trouvée entre la proportion moyenne de choix corrects aux 2 dernières sessions de RL et le FCS associé (**Figure 28 A**). Aucune corrélation significative n'a été observée avec la latence de chute dans le CAR (**Figure 28 B**), ou lors de la dernière session du rotarod (**Figure 28 C**), ni avec les données du FST (**Figure 28 D**). Ces observations indiquent que la performance dans le test de RL pourrait être influencée par des facteurs spécifiques, indépendants de ceux mesurés dans les autres tests comportementaux.



**Figure 28 -** Corrélations entre la proportion moyenne de choix corrects sur les 2 dernières sessions du test d'apprentissage de la réponse (RL) et le score de l'état du pelage (FCS) (A), les latences de chute dans le test d'évitement du vide (CAR) (B), les latences de chute dans le test d'apprentissage moteur (rotarod) (C) et les données dans le test de la nage forcée (FST) (D).

Rouge = corrélation de Spearman ( $r$ ) significative.

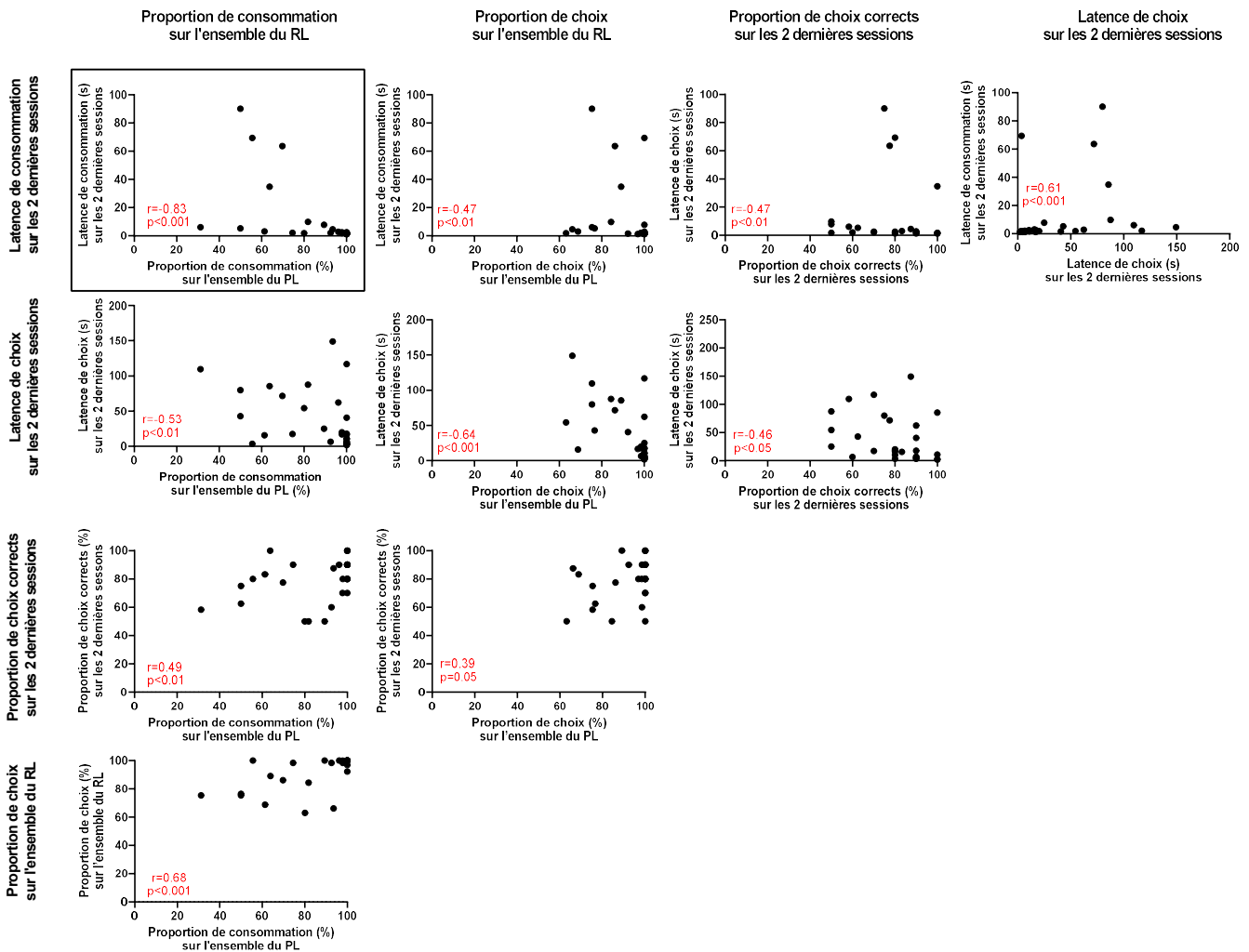
### 3.7 Test d'apprentissage spatial

#### a. Evolution dans le temps des performances

De même que pour ce qui a été observé lors de l'apprentissage du RL, des différences de comportement dans le test du PL ont été relevées entre les deux traitements. Certaines souris ne faisaient pas de choix durant un essai et/ou ne consommaient pas la récompense lorsqu'elles effectuaient un choix correct. Sur l'ensemble du test, la proportion de choix diffère

entre les deux traitements avec une large variabilité chez les CORT (Proportion de choix effectué sur l'ensemble du PL (%)  $\pm$  SEM : VEH=99.18 $\pm$ 0.54 ; CORT=85.45 $\pm$ 3.54) [UMW, VEH vs. CORT : Z=3.17, p=0.001] (**Figure 30 A**), comme la proportion de consommation de la récompense (Proportion de consommation de la récompense sur l'ensemble du PL (%)  $\pm$  SEM : VEH=99.45 $\pm$ 0.31 ; CORT=72.90 $\pm$ 5.34) [UMW, VEH vs. CORT : Z=4.14, p<0.0001] (**Figure 30 B**). Afin de vérifier l'impact de ces différences sur les performances finales des animaux, des tests de corrélations ont été effectués entre la proportion de choix corrects, le délai avant un choix et la latence de consommation des 2 dernières sessions d'entraînement, et les proportions de choix et de consommation sur l'ensemble du test (**Figure 29**). Les données des 2 dernières sessions ont été moyennées pour le délai avant un choix et la latence de consommation afin d'avoir une donnée analysable pour chaque souris. Il en ressort principalement une corrélation forte et significative : la proportion de consommation sur l'ensemble du PL est négativement corrélée à la latence moyenne de consommation sur les 2 dernières sessions [r=-0.83 ; p<0.001]. La récurrence de la consommation de la récompense est inversement reliée à sa vitesse d'exécution. Ainsi la quantité de consommation pourrait être un indicateur fiable de sa vitesse d'exécution. D'autres corrélations de rang de Spearman faibles et modérées

ont été trouvées significatives entre les données du RL, indiquant des liens plus subtils entre les différents paramètres mesurés (**Figure 29**).



**Figure 29 - Corrélations entre les proportions de consommation, de choix, de choix corrects et les latences de choix et de consommation dans le test d'apprentissage spatial (PL).**

Rouge = corrélation de Spearman (r) significative. Cadre noire = La récurrence de la consommation de la récompense est inversement reliée à sa vitesse d'exécution.

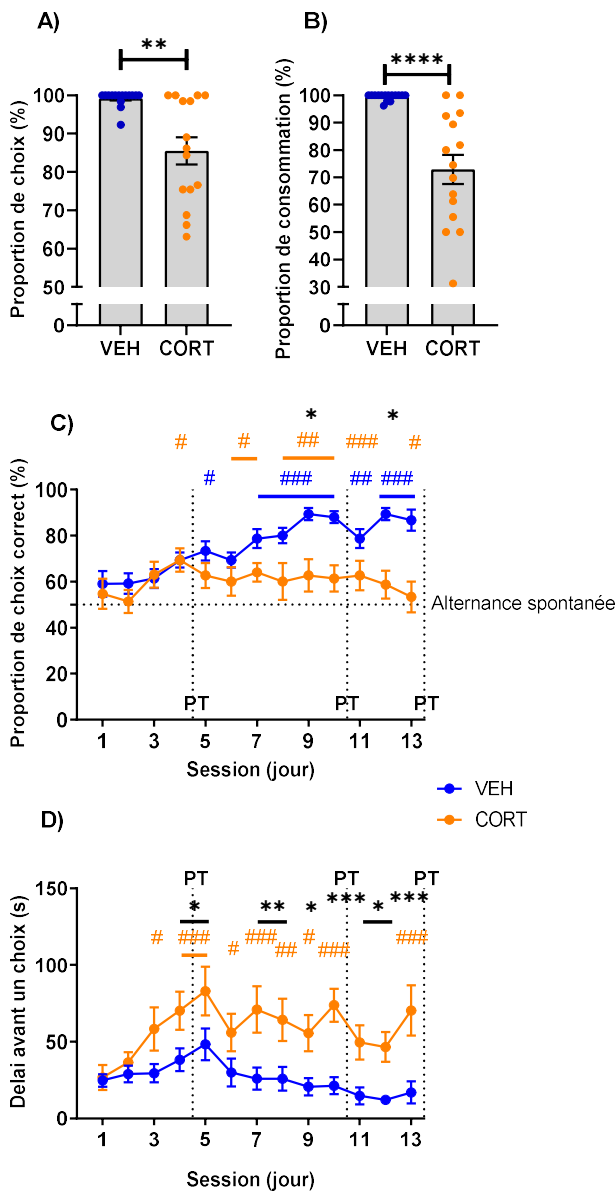
Les souris améliorent leurs performances au cours du temps en augmentant progressivement leur proportion de choix corrects. Les résultats du test d'ANOVA à mesures répétées concernant les performances des souris dans le PL ne soulignent pas d'effet principal du traitement [ $F(1,28)=4.2, p<0.0001, \eta^2=0.99$ ], mais mettent en évidence un effet du temps [ $F(12,336)=9.9, p<0.0001, \eta^2=0.26$ ], ainsi qu'une interaction traitement x temps

[ $F(28,336)=1.9$ ,  $p<0.05$ ,  $\eta^2=0.06$ ] (**Figure 30 C**). La proportion de choix corrects est significativement différente de 50% à partir de la 3<sup>ème</sup> session pour les VEH (Proportion de choix corrects (%)  $\pm$  SEM : session<sub>3</sub>=61.33 $\pm$ 4.13) [t-test : session<sub>3</sub>,  $t_{14}=2.7$ ,  $p<0.05$ ] et seulement entre la 3<sup>ème</sup> et la 7<sup>ème</sup> session pour le groupe CORT [t-test : session<sub>3</sub>,  $t_{14}=2.28$ ,  $p<0.05$  ; session<sub>7</sub>,  $t_{14}=3.50$ ,  $p<0.01$ ]. Pour autant, alors que le groupe VEH augmente sa proportion de choix corrects dès la 5<sup>ème</sup> session par rapport à la 1<sup>ère</sup> session de façon significative avec la répétition de l'entraînement (Proportion de choix corrects (%)  $\pm$  SEM : session<sub>1</sub>, VEH=59.00 $\pm$ 5.53, CORT=54.67 $\pm$ 6.66 ; session<sub>7</sub>, VEH=78.67 $\pm$ 4.13, CORT=64.00 $\pm$ 4.00 ; session<sub>13</sub>, VEH=86.67 $\pm$ 4.65, CORT=53.33 $\pm$ 6.67) [post-hoc Duncan, VEH : session<sub>1</sub> vs. 2,  $p=0.971$  ; session<sub>1</sub> vs. 3,  $p=0.719$  ; session<sub>1</sub> vs. 4,  $p=0.120$  ; session<sub>1</sub> vs. 5,  $p<0.05$  ; session<sub>1</sub> vs. 6,  $p=0.125$  ; session<sub>1</sub> vs. 7-10,  $p<0.001$  ; session<sub>1</sub> vs. 11,  $p<0.01$  ; session<sub>1</sub> vs. 12-13,  $p<0.001$ ], les performances des souris CORT sont significativement différentes de la 1<sup>ère</sup> session dès la 4<sup>ème</sup> session d'entraînement [post-hoc Duncan, CORT : session<sub>1</sub> vs. 2,  $p=0.408$  ; session<sub>1</sub> vs. 3,  $p=0.149$  ; session<sub>1</sub> vs. 4,  $p<0.05$  ; session<sub>1</sub> vs. 5,  $p=0.052$  ; session<sub>1</sub> vs. 6-7,  $p<0.05$  ; session<sub>1</sub> vs. 8-10,  $p<0.01$  ; session<sub>1</sub> vs. 11,  $p<0.001$  ; session<sub>1</sub> vs. 12,  $p=0.052$  ; session<sub>1</sub> vs. 13,  $p<0.05$ ]. La proportion de choix corrects des animaux CORT est significativement différente du groupe contrôle seulement aux 9<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> session avec une tendance aux 10<sup>ème</sup> et 13<sup>ème</sup> sessions [post-hoc Duncan, VEH vs. CORT : session<sub>9</sub> et 12,  $p<0.05$  ; session<sub>10</sub>,  $p=0.084$  ; session<sub>13</sub>,  $p=0.091$ ].

### b. Données chronométriques

Parallèlement aux performances globales, le délai que mettent les souris avant de faire un choix est différent entre les groupes (**Figure 30 D**). Les analyses soulignent un effet du traitement [ $F(1,28)=15.8$ ,  $p<0.0001$ ,  $\eta^2=0.76$ ], un effet du temps [ $F(12,336)=3.5$ ,  $p<0.0001$ ,  $\eta^2=0.11$ ], ainsi qu'une interaction traitement x temps [ $F(12,336)=2.0$ ,  $p<0.05$ ,  $\eta^2=0.07$ ]. Le délai de choix diffère entre les deux groupes à partir de la 4<sup>ème</sup> session (Délai de choix (s)  $\pm$  SEM : session<sub>1</sub>, VEH=24.71 $\pm$ 4.20, CORT=26.65 $\pm$ 8.18 ; session<sub>4</sub>, VEH=38.19 $\pm$ 7.42, CORT=70.22 $\pm$ 12.53 ; session<sub>13</sub>, VEH=16.97 $\pm$ 7.30, CORT=70.37 $\pm$ 16.39) [post-hoc Duncan, VEH vs. CORT : session<sub>1</sub>,  $p=0.896$  ; session<sub>2</sub>,  $p=0.622$  ; session<sub>3</sub>,  $p=0.081$  ; session<sub>4-5</sub>,  $p<0.05$  ; session<sub>6</sub>,  $p=0.079$  ; session<sub>7-8</sub>,  $p<0.01$  ; session<sub>9</sub>,  $p<0.05$  ; session<sub>10</sub>,  $p<0.001$  ; session<sub>11-12</sub>,  $p<0.05$  ; session<sub>13</sub>,  $p<0.001$ ]. Il est à noter que les souris VEH maintiennent un délai stable au fil des sessions [post-hoc Duncan, session<sub>1</sub> vs. Session<sub>2-13</sub> :  $p>0.05$ ], tandis que les animaux CORT augmentent leur délai de choix jusqu'à la session 5 puis le maintiennent [post-hoc

Duncan : session<sub>1</sub> vs. 2, p=0.449 ; session<sub>1</sub> vs. 3, p<0.05 ; session<sub>1</sub> vs. 4-5, p<0.001 ; session<sub>1</sub> vs. 6,



p<0.05 ; session<sub>1</sub> vs. 7, p<0.001 ; session<sub>1</sub> vs. 8, p<0.01 ; session<sub>1</sub> vs. 9, p<0.05 ; session<sub>1</sub> vs. 10, p<0.001 ; session<sub>1</sub> vs. 11, p=0.084 ; session<sub>1</sub> vs. 12, p=0.134 ; session<sub>1</sub> vs. 13, p<0.001].

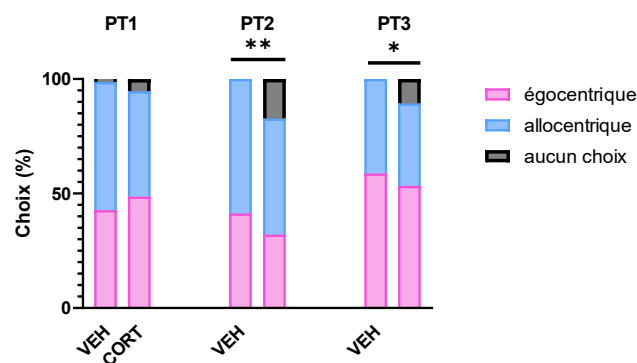
**Figure 30 - Effet du traitement CORT sur différents paramètres du test d'apprentissage spatial.**

(A) La proportion de choix sur l'ensemble du test diffère entre les groupes VEH et CORT. (B) La proportion de consommation de la récompense sur l'ensemble du test diffère entre les groupes VEH et CORT. (C) La proportion de choix corrects diffère seulement aux sessions 9 et 12 entre les groupes VEH et CORT. (D) Le délai de choix augmente chez les CORT jusqu'à la 5ème session avant de se stabiliser. Ce groupe diffère des VEH à partir de la 4ème session d'entraînement. (lignes pointillées verticales : Probe-trial, PT) (U de Mann-Whitney et post-hoc Duncan : ns, non-significatif ; p<0.05, \* ou # ; p<0.01, \*\* ou ## ; p<0.001, \*\*\* ou ### ; étoiles noires : VEH vs. CORT ; # de la couleur du groupe : vs. session1).

### c. Sessions d'évaluation de la stratégie par essais à l'aveugle

Lors de la 1ere session de PT, les stratégies adoptées par les souris des 2 groupes ne diffèrent pas significativement (Choix égocentrique (%), PT1 : VEH=42.67, CORT=48.65 ; Choix allocentrique, PT1 : VEH=56.00, CORT=45.95 ; Aucun choix (%), PT1 : VEH=1.33, CORT=5.41) [Pearson  $\chi^2$ , PT1 :  $\chi^2=2.87$ , p=0.238]. En revanche, les proportions de choix sont significativement différentes aux deux derniers PT entre les groupes (Choix égocentriques ; PT2 : VEH=41.33, CORT=32.00 ; PT3 : VEH=58.67, CORT=53.33) (Choix allocentrique, PT2 : VEH=58.67, CORT=50.67 ; PT3 : VEH=41.33, CORT=36.00) (Aucun choix (%), PT2 : VEH=0.00,

CORT=17.33 ; PT3 : VEH=0.00, CORT=10.67) [Pearson  $\chi^2$ , PT2 :  $\chi^2=14.33$ ,  $p<0.001$  ; PT3 :  $\chi^2=8.47$ ,  $p<0.05$ ] (**Figure 31**). En ce qui concerne l'évolution des proportions de choix au sein de chaque groupe, les PT2 et 3 diffèrent significativement chez les animaux VEH [Pearson  $\chi^2$ , PT1 vs. 2, VEH :  $\chi^2=2.32$ ,  $p=0.313$  ; PT2 vs. 3 :  $\chi^2=7.66$ ,  $p<0.01$  ; PT1 vs. 3 :  $\chi^2=0.79$ ,  $p=0.672$ ]. Chez les souris CORT, ces proportions ne changent pas significativement d'un PT à l'autre [Pearson  $\chi^2$ , PT1 vs. 2, CORT :  $\chi^2=6.00$ ,  $p=0.199$  ; PT2 vs. 3 :  $\chi^2=2.55$ ,  $p=0.636$  ; PT1 vs. 3 :  $\chi^2=1.55$ ,  $p=0.818$ ]. En somme, les VEH augmentent significativement leur proportion de choix égocentrique entre les deux derniers PT et diminuent leur proportion de choix allocentrique. Bien que les animaux CORT soient statistiquement stables au fil des PT dans leurs proportions de choix, ils montrent significativement plus de non-choix que les VEH au PT2 et 3.



**Figure 31 – Effet du traitement CORT sur les proportions de choix dans les probe-trials (PT) du test d'apprentissage spatial.**

Les VEH augmentent significativement leur proportion de choix égocentriques entre les deux derniers PT et diminuent leur proportion de choix allocentriques. Les animaux CORT sont statistiquement stables au fil des PT dans leurs proportions de choix, mais montrent significativement plus de non-choix que les VEH au PT2 et 3. (Pearson  $\chi^2$ , VEH v.s CORT : \*,  $p<0.5$  ; \*\*,  $p<0.01$ ).

#### ***d. Mise en relation des résultats du test d'apprentissage spatial et d'autres paramètres comportementaux***

Les corrélations entre la proportion de choix corrects lors des 2 dernière sessions de test de PL et divers paramètres comportementaux ont été analysées (**Figure 29**). Aucune corrélation significative n'a été observée entre la proportion de choix correcte et le dernier FCS [ $r=0.03$ ,  $p=0.887$ ], la latence de chute dans le CAR [ $r=-0.17$ ,  $p=0.443$ ], la latence de 1ère immobilité [ $r=-0.32$ ,  $p=0.081$ ], la durée d'immobilité [ $r=-0.04$ ,  $p=0.829$ ], ni le nombre de séquences d'immobilité dans le FST [ $r=0.17$ ,  $p=0.366$ ]. Enfin, la latence de chute lors de la

dernière session du rotarod n'a pas non plus révélé de corrélation significative [ $r=0.33$ ,  $p=0.08$ ] avec les dernières performances dans le PL. Ces observations indiquent que la performance dans le test de PL pourrait être influencée par des facteurs spécifiques, indépendants de ceux mesurés dans les autres tests comportementaux.

## 4. Discussion

Cette étude visait à explorer les effets de l'administration chronique de CORT sur la mémoire et les processus d'apprentissage dépendant de l'hippocampe et du striatum dorsal dans les paradigmes de PL, RL et le test du rotarod. Elle a également étudié les stratégies d'adaptation active ou passive dans le FST et le CAR.

### *4.1 Effet pharmacologique et émotionnel de la CORT*

Considérés dans leur ensemble, les résultats de ce chapitre montrent que dans un premier temps, Le traitement chronique CORT (ici 10 semaines consécutives) provoque une dégradation de l'état du pelage chez les souris mâles ce qui confirme à nouveau son efficacité pharmacologique et/ou son efficacité à induire des altérations des comportements autodirigés associées à un phénotype d'anxiété-dépression (**Kalueff and Tuohimaa, 2004; Nollet et al., 2013; Pérez, 2011; Verbruggen et al., 1981**).

### *4.2 Effet de la CORT sur les stratégies adaptatives*

Dans un second temps, l'administration chronique de CORT augmente significativement la durée d'immobilité dans le FST illustrant une stratégie adaptative moins active qu'en condition contrôle. Toutefois, aucun effet du traitement n'a été mis en évidence sur la latence de 1<sup>ère</sup> immobilité, ou le nombre de séquences d'immobilité. Ce résultat est en accord avec la littérature chez les animaux CORT mâles (**Cabeza et al., 2021a; Gourley and Taylor, 2009b**). Nos résultats suggèrent qu'une meilleure performance motrice dans le rotarod pourrait être associée, dans une certaine mesure, à une diminution de l'immobilité dans le FST. Un test de force musculaire pourrait apporter des éléments de réponses quant aux effets du traitement chronique CORT sur la force musculaire et la capacité à réaliser et maintenir un effort physique pour la réalisation des tests (dont FST, CAR), même si aucun effet de la CORT

n'a pu être mis en évidence sur la force musculaire jusqu'ici dans la littérature (**Marks et al., 2009; Shoji et al., 2024**). Aussi, la stratégie d'adaptation utilisée dans ce test ne corrèle pas avec celle mise en place dans le CAR. Ces deux tests semblent ainsi mesurer des processus comportementaux distincts.

De plus, aucun effet péjoratif de la CORT sur le CAR chez ces souris males n'a pu être mis en évidence, confirmant les résultats présentés dans la **partie II** des résultats où la CORT n'a montré aucun effet significatif sur les latences de chute dans le CAR réalisé chez des animaux « naïfs », alors que son effet était potentialisé par des tâches comportementales réalisées préalablement.

Également, alors que les souris CORT montrent des déficits dans la prise de décision et l'engagement dans des comportements orientés vers des récompenses (RL et PL), ce comportement n'est pas lié à une tendance à adopter des comportements passifs dans des situations stressantes (FST et CAR). Il serait intéressant de réaliser le CAR après les tests de RL et PL pour examiner le lien entre l'indécision des souris CORT dans ces deux tests et l'effet potentialisé du comportement passif chez ces animaux lors de la réalisation ultérieure du CAR.

#### *4.3 Effet de la CORT sur les performances d'apprentissage*

Nos résultats sont cohérents avec l'idée générale que le stress chronique, mimé par l'administration de CORT, altère les performances d'apprentissage et les capacités motrices. Cependant, la nature et l'ampleur de ces altérations diffèrent selon le type d'apprentissage (RL, PL, rotarod).

Dans les deux tests RL et PL, des différences dans la proportion de choix effectués et la consommation de récompense sont observés entre les souris CORT et leurs contrôles.

Dans le RL, la quantité des choix est inversement reliée à la vitesse d'exécution. Ainsi la vitesse de réalisation des choix pourrait être un indicateur prédictif fiable de leur quantité. De même, les résultats des corrélations et de performance dans le RL indiquent une absence de consolidation par le système des habitudes dans le RL chez les animaux CORT avec des choix

plus lents que les VEH qui ont réussi à mettre en place une stratégie de prise de décision plus rapide et automatique.

L'ensemble des résultats de corrélations dans le RL et le PL (**Figure 26 et Figure 29**) indiquent une altération du système d'attribution de valeurs d'associations stimulus-réponse (RL) ou action-résultat (PL), affectant les capacités d'apprentissage spatial chez ces animaux. Ce constat est corroboré par des études antérieures réalisées chez le rat (**Goodman et al., 2015; Quirarte et al., 2009; Siller-Pérez et al., 2017**). Notons également que ces associations semblent compromise, car les souris qui faisaient un choix correct ne consommaient pas systématiquement la récompense, ce qui impacte le renforcement de chaque action. D'autant plus, dans le PL, la récurrence de la consommation de la récompense est inversement reliée à sa vitesse d'exécution. Il serait intéressant ici d'effectuer un NSF afin de mettre ses résultats en corrélation avec ceux du PL et de déterminer dans quelle mesure l'absence de consommation dans ces tests sont liés. Pour autant, l'hypothèse d'hyponéophagie dans le RL et le PL peut être écartée étant donné la familiarité des souris avec le dispositif et les récompenses grâce aux périodes d'habituation mises en place.

Les résultats de la tâche d'apprentissage moteur et du RL, suggèrent des déficits dans l'apprentissages d'habitudes striatum-dépendants chez les souris traitées chroniquement à la CORT par rapport au groupe contrôle. Conformément à la littérature on aurait pu s'attendre à ce que les performances des souris traitées par CORT dans le RL ne soient pas affectées par le traitement, voire soient améliorées par rapport au groupe contrôle (**Schwabe, 2013**). Des études ont mis en évidence des stratégies de prise de décision biaisées vers un comportement habituel au détriment de l'action dirigée vers un objectif dans le modèle CORT (**Barfield and Gourley, 2019; Gourley et al., 2012**).

La transition vers le système d'habitudes nécessite une activité dépendante des GC et du système noradrénergique (**Goodman et al., 2015; Schwabe et al., 2011, 2010**), et met en jeu l'activation des MR (**Schwabe, 2013**). Ainsi, la CORT, agissant sur le DLS, accélérerait la transition de la stratégie d'apprentissage spatial (dépendante de l'hippocampe) vers une stratégie procédurale (dépendante du striatum) (**Siller-Pérez et al., 2017**). Pourtant, alors que les animaux VEH manifestent une telle transition d'une stratégie à un autre au fils des PT, ce n'est pas le cas des animaux CORT.

L'analyse détaillée des résultats des PT indique une augmentation des difficultés à interagir avec la tâche et à prendre des décisions au fil de la tâche. Cette absence de prise de décision et de consommation de la récompense par certains animaux CORT peut aussi être expliquée par une perturbation des processus associés à la motivation et l'évaluation des récompenses, conduisant à une évaluation réduite des options disponibles et donc influençant la prise de décision et la réactivité face au choix. Il a été montré chez l'Homme que ce biais négatif dans le traitement de la récompense s'accompagne d'anomalies de la connectivité striatale chez l'adolescent humain et est prédictif de l'apparition d'une dépression (**Morgan et al., 2013; Pan et al., 2017; Stringaris et al., 2015**). Également, les processus associés à l'appréciation hédonique peuvent entraîner une variabilité interindividuelle dans l'expression des comportements dirigés vers un objectif (**Cabeza et al., 2021a; Fitoussi et al., 2018; Pittaras et al., 2016; Rivalan et al., 2009**). Une étude a montré que la proportion de réponses habituelles peut être directement influencée par l'état motivationnel général de l'animal (**Balleine et al., 1995**). D'ailleurs, une autre étude a mis en évidence que les souris CORT présentent une baisse significative de leur motivation à obtenir un gain dans les tâches comportementales et ont un traitement des récompenses instrumentales atténuées (**Cabeza et al., 2021a; Dieterich et al., 2019**). D'autres études soulignent cette diminution de la recherche de récompense, ou réponse instrumentale, dans ce modèle (**Barfield and Gourley, 2019; Gourley et al., 2012**). Dans des études récentes, il a été montré que l'exposition chronique aux GC a des influences néfastes complexes sur les composantes motivationnelles sous-jacentes aux comportements orientés vers un but, en particulier sur les aspects appétitifs et consommatoires (**Cabeza et al., 2021a, 2021b**).

Enfin, la présence dans le groupe CORT de souris ne prenant pas de décision de façon récurrente dans le RL ou le PL (dans les durées imparties pour les tests), suggère une difficulté à mettre en œuvre une stratégie décisionnelle. Ces souris semblent dans un état dysfonctionnel d'amotivation, avec une diminution de l'allocation de l'effort pour la récompense, n'étant pas sans rappeler l'apathie humaine comme a pu l'évoquer une étude chez les souris mâles CORT (**Cabeza et al., 2021a**).

En ce qui concerne l'acquisition et la consolidation des performances motrices dans la tâche d'accélération sur Rotarod, celles-ci sont fortement liées à l'intégrité du DLS (**Dang et al., 2006; Durieux et al., 2009; Lovinger, 2010; Yin et al., 2009**). Par rapport au RL, cette tâche

n'engage pas de récompense. Pour autant, elle est considérée comme difficile (**Le Merrer et al., 2013**) et requiert des efforts moteurs, faisant ainsi appel à la dimension motivationnelle dépendante du striatum ventral (**O'Hare et al., 2016**). Malgré la présence d'un apprentissage chez les souris CORT dans cette tâche, leurs performances restent globalement inférieures à celles des animaux VEH. Ces résultats indiquent une altération des capacités d'apprentissage moteur chez les souris CORT et évoque un ralentissement psychomoteur tel qu'observé chez certains patients souffrant de dépression (**Bennabi et al., 2013**). Ces résultats sont en accord avec les études précédentes dans le modèle CORT (**Cabeza et al., 2021b**).

Ainsi, la CORT chronique dégrade non seulement la qualité du pelage, l'apprentissage d'aptitude motrices mais augmente la durée d'immobilité en FST et les résultats du PL et du RL montrent une interférence avec les stratégies de navigation égocentrique et allocentrique, empêchant qu'une stratégie ne prenne le dessus sur l'autre dans le contrôle du comportement. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que le fonctionnement des substrats anatomofonctionnels sous-tendant ces deux stratégies doit être impacté par la CORT chronique. Afin de vérifier cela, nous avons donc entamé une étude neurobiologique dont les résultats préliminaires sont présentés au chapitre suivant.

## IV. ÉTUDE DE L'INCIDENCE NEUROBIOLOGIQUE D'UN TRAITEMENT AUX GLUCOCORTICOÏDES SUR L'APPRENTISSAGE DE LA REPONSE ET L'APPRENTISSAGE SPATIAL CHEZ LES MALES

### 1. Introduction

Les tâches d'apprentissage spatial et de réponse sont essentielles pour étudier les systèmes de mémoire multiples, qui traitent ces processus dans des régions cérébrales distinctes. Initialement considérés comme indépendants et parallèles, ces systèmes montrent en réalité des interactions coopératives ou compétitives, comme l'illustrent de nombreuses études (**Poldrack and Packard, 2003; Squire, 2004; White et al., 2013**). Les décisions combinent les contributions de ces systèmes, pondérées par la fiabilité de leurs prédictions. Ce modèle explique entre autres de nombreux résultats comportementaux publiés dont ceux sur les effets des lésions du DLS et de l'hippocampe. Il décrit ainsi le système hippocampo-striatal comme un mécanisme général de prise de décision intégrant apprentissage et cartes cognitives.

Nous avons donc voulu comprendre comment la CORT influençait au niveau neurobiologique ces différents types d'apprentissages sous tendant des stratégies décisionnelles. En effet, de nombreux travaux chez l'Homme et l'animal montrent déjà que le stress aigu ou chronique peuvent altérer la mémoire spatiale médiée par l'hippocampe et renforcer l'apprentissage des habitudes médié par le DLS (**Guenzel et al., 2014; Packard and Goodman, 2013; Schwabe, 2024, 2013; Schwabe et al., 2009; Schwabe and Wolf, 2011; Zerbes et al., 2022**).

Dans le but d'étudier ces structures, nous avons mis en œuvre une étude par marquage immunohistochimique des marqueurs d'activité précoce c-Fos et FosB, respectivement proxi d'une activation aiguë ou ponctuelle d'une part, chronique ou soutenue d'autre part dans des régions cérébrales choisies pour leur pertinence dans le PL et leur sensibilité au stress : le DLS et DMS, ainsi que les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe.

Les objectifs étaient en particulier :

- 1) Identifier les structures impliquées différentiellement ou conjointement dans la mise en œuvre des stratégies égocentrique et allocentrique lors de la réalisation de la dernière session de PT du PL (grâce au marqueur c-Fos) ou en relation avec la mémorisation à long terme des informations pertinentes (FosB)
- 2) Documenter l'effet de la CORT chronique sur celles-ci
- 3) Identifier et préciser les éventuelles corrélations statistiques pertinentes entre ces activations et les résultats comportementaux décrits dans le chapitre précédent.

## 2. Matériel et méthodes

Cette étude pilote a été faite chez un petit échantillon de souris ayant réalisées le PL (VEH, n=6 ; CORT, n= 7).

### *2.1 Traitement des cerveaux de souris : fixation et coupe*

Une heure après la dernière session expérimentale (PT3 du PL), les souris ont reçu une injection intrapéritonéale de Doléthal® (1mL/kg, Vétquinol S.A, Lure, France) afin d'être profondément anesthésiées. Elles ont ensuite été perfusées par voie intracardiaque (oreillette droite sectionnée, et canule de perfusion placée dans le ventricule gauche) par deux solutions glacées de façon consécutive : la première était une solution de NaCl à 0.9% afin d'évacuer le sang de l'organisme, la seconde, une solution de paraformaldéhyde à 4% (PFA, Roth®, Karlsruhe, Allemagne) dissout dans un tampon phosphate 0.2M (PB ; pH=7,2) pour permettre la fixation, la rigidification et la conservation des tissus cérébraux. Une fois prélevés, les cerveaux ont été post-fixé par immersion dans le même fixateur à 4°C pendant 24h, puis plongés à 4°C dans une solution de sucrose à 15% (D(+)-Saccharose: C12H22O11, Roth®, Karlsruhe, Allemagne) diluée dans du PB 0.1M, pour 24h supplémentaires. Cette dernière étape a permis l'élimination de l'eau des tissus par osmolarité afin de pouvoir congeler les cerveaux pendant 10 secondes dans de l'isopentane (2-méthylbutane, Roth®, Karlsruhe, Allemagne) refroidi dans de la glace carbonique (-80°C), puis de les stocker à -40°C. Des coupes coronales de 30µm d'épaisseur ont été réalisées à -20°C avec un microtome coulissant (Microm KS 34-S: 47 282 ; Système de refroidissement: R404a, Micron GmbH, Walldorf, Allemagne). Les coupes collectées ont été stockés à -40°C dans des plaques à 24 puits

contenant du cryoprotecteur (1:1:2 glycérol/éthylène glycol/solution saline tamponnée au phosphate –PBS 0.2M à pH 7.2; Roth®, Karlsruhe, Germany) jusqu'à la réalisation des marquages immunohistochimiques.

## 2.2 Immunohistochimie des produits FosB et cFos

Les stress aigu et chronique régulent de manière différentielle l'expression des gènes immédiats-précoces de la famille fos dans le cerveau (**Melia et al., 1994; Perrotti et al., 2004**). Il existe différents facteurs de transcription dans la famille Fos. Certains sont induits rapidement de façon transitoire en réponse à des stimuli aigus (**Perrotti et al., 2004**). C'est le cas de c-fos dont l'expression est régulée dans des conditions de stress aigu (**Melia et al., 1994**) et dont le produit c-Fos est utilisé en immunohistochimie comme marqueur de l'activation neuronale transitoire. A contrario, une exposition répétée au stress désensibilise la réponse du gène c-fos dans de nombreux neurones, mais induit l'expression persistante de  $\Delta$ fosB dans plusieurs régions cérébrales. Le facteur de transcription  $\Delta$ FosB est un isoforme tronquée de FosB. Il est induit dans certaines régions cérébrales par divers types de stimuli répétés. Ainsi, il s'accumule dans le noyau de neurones par sa grande stabilité (demi-vie de plusieurs semaines) (**Chen et al., 1997**). Un niveau élevé de  $\Delta$ FosB induirait une plasticité neuronale et comportementale durable associée à des stimuli particuliers (e.g., **Wallace et al., 2008**). Son accumulation est différente selon la région cérébrale et le type de stress induit (**Nestler, 2015**). Également, l'exposition aux GC (dont CORT) peut provoquer l'expression de c-Fos (**Skórzewska et al., 2006; Szakács et al., 2010**) l'accumulation sélective des protéines de type FosB (**Perrotti et al., 2004**).

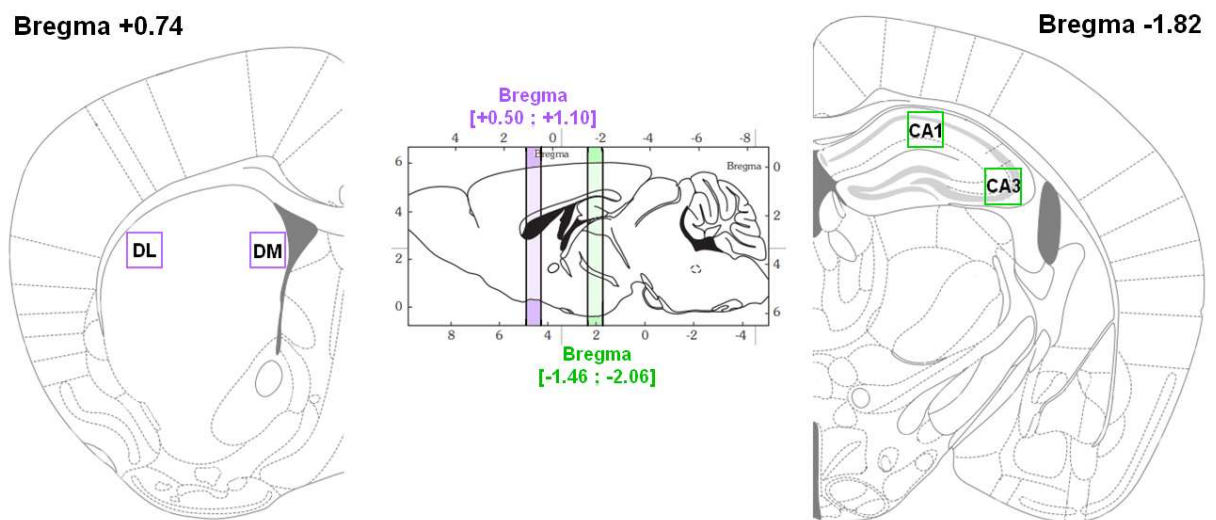
Les marquages immunohistochimiques dirigées contre c-Fos et FosB, réalisés sur lames, ont nécessité un démasquage préalable afin de faciliter l'accès aux sites antigéniques en augmentant l'immunogénicité. Pour cela, les coupes ont été montées sur lame puis ont été plongées dans un bain de tampon citrate (10 mM, pH= 6), porté à 96°C dans un bain-marie d'eau distillée, pendant 40 minutes.

Tous les rinçages ont été effectués entre chaque étape, trois fois à la suite à température ambiante sous agitation pendant cinq minutes au PBS Triton (PBS-T; PBS contenant 0.3% de Triton X-100) puis au PBS simple à partir de l'amplification du signal par un

complexe avidine-peroxydase de raifort (Kit ABC ; VECTASTAIN® Elite® ABC HRP Kits, VECTOR®, Etats-Unis). Les anticorps (AC) ont été ajoutés à une solution de diluant lait à une dilution de 1/500<sup>ème</sup> pour les AC I<sup>ère</sup> de lapin anti-FosB (ab184938, Abcam®), 1/8000<sup>ème</sup> pour les AC I<sup>ère</sup> cFos (N°2250; Cell Signaling Technology®) et à une dilution de 1/1000<sup>ème</sup> pour les AC II<sup>ère</sup> biotinylés de chèvre anti-immunoglobuline-G de lapin (BA-1000, Vector Laboratories®, Burlingame, Etats-Unis). La solution de diluant lait a été réalisée à partir PBS-T contenant 10% de lactoprotéines (Régilait: lait écrémé en poudre), 1% d'albumine sérique bovine (BSA, Roth®, Karlsruhe, Allemagne) et 0.01% d'azide de sodium (NaN<sub>3</sub>, Sigma-Aldrich®, Steinheim, Allemagne). L'incubation des AC I<sup>ère</sup> a duré 20 heures, et celle des AC II<sup>ère</sup> a duré 4 heures. L'incubation du Kit ABC a suivi la dernière incubation d'anticorps et a nécessité 40 minutes. Les incubations nécessitent d'être réalisées en chambre humide pour éviter que les coupes ne sèchent. Les zones d'incubation ont été délimitées à l'aide d'un stylo hydrofuge (DAKO®). Le Kit ABC permet l'amplification du signal grâce à la présence d'avidine qui se fixe aux sites biotinylés des AC II<sup>ère</sup>. Ensuite, les marquages ont été révélés par une solution de PBS contenant 1% de 3,3'-Diaminobenzidine Tetrahydrochloride (DAB, préparé à partir d'une solution mère à 40 mg/ml ; chromogène ; Sigma-Aldrich, France), 1% d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (substrat de la peroxydase) et 0,2% de chlorure de nickel (NiCl<sub>2</sub>, préparé à partir d'une solution à 6,3 mg/50 ml ; contrastant, Roth®, Karlsruhe, Allemagne). Les lames ont subi un rinçage supplémentaire de 15 minutes. Afin d'assurer la pérennité du marquage dans le temps, un traitement au tétraoxyde d'osmium a été réalisé. Les tissus ont été déshydratés et délipidés en les passant 3 min dans chacun des bains successifs d'eau distillé, d'éthanol à concentration croissante (70% x1, 95% x1 et 100% x2) suivi d'une délipidation dans trois bains de xylène (Avantor®, Pologne) de 2 min. Ensuite, ils ont été réhydratés en effectuant ces mêmes bains dans le sens inverse. Pendant 5 minutes, les lames ont été immergées dans une solution de tétraoxyde d'osmium (0.002% ; OsO<sub>4</sub>, solution aqueuse 2%, Electron Microscopy Sciences), avant de réintégrer de nouveau la succession de bains pour permettre la déshydratation des tissus. Enfin, les lamelles ont été posées et fixées à l'aide d'une résine de montage (EUKITT® classic, Dutscher) avant de sécher plusieurs jours à température ambiante pour une observation des lames ultérieure.

## 2.3 Acquisition et analyse d'images

Les coupes de tissus sur lame ont été observés au microscope (axioscope 5, Zeiss® ; objectif n-achroplan 10 ou 5x/0.15, Zeiss®), et les images ont été numérisées à l'aide d'une caméra (axiocam 208 color, Zeiss®) et du logiciel associé (Zeiss®). Les analyses d'images ont été réalisées avec le logiciel ImageJ (National Institutes of Health, NIH, Bethesda, MD, Etats-Unis) dans des régions d'intérêts (ROI) définies de 0.161mm<sup>2</sup> (400\*400 µm) (*Erreur ! Source du renvoi introuvable.*) afin de comptabiliser automatiquement le nombre de cellules positives à l'antigène visé. Les coupes sélectionnées se situaient en moyenne ( $\pm$ SEM) à 0.74mm du Bregma ( $\pm$ 0.02mm) pour les structures du striatum, et à -1.74mm du Bregma ( $\pm$ 0.02mm) pour les structures hippocampiques. Deux coupes ont été moyennées bilatéralement pour chaque structure et chaque souris (soit 4 valeurs moyennées par structure pour chaque souris).



**Figure 32** - Représentations graphiques moyennes des régions d'intérêt (ROI) pour l'étude de l'expression de cFos et FosB dans les régions dorsolatérale (DL) et dorsomédiane (DM) du striatum (en violet ; entre Bregma +0.50mm et +1.10mm), et les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe (en vert ; entre Bregma -1.46mm et -2.06mm). (Schéma à partir de l'atlas de Franklin & Paxinos, 2008).

## 2.4 Résultats préliminaires

### a. Résultats cFos

La **Figure 33A** illustre la quantification de la densité de cellules exprimant le marqueur cFos pour tous les groupes dans le DLS (Nombre de cellule/mm<sup>2</sup>  $\pm$  SEM, c-Fos

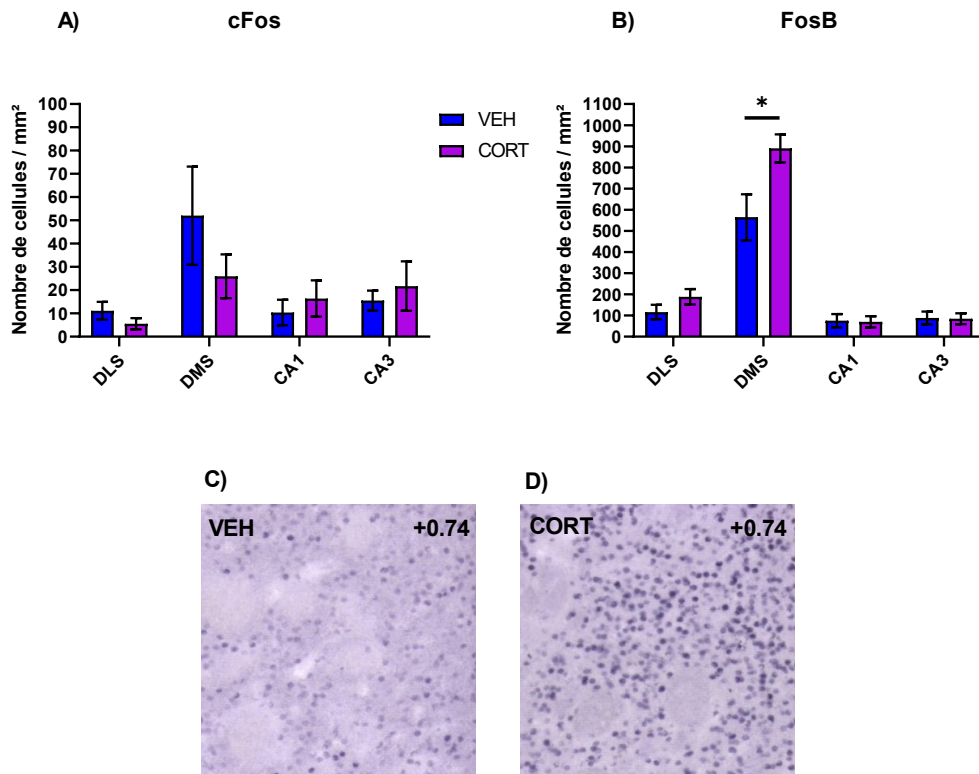
: VEH=11.13±3.83, CORT=5.55±2.39), DMS (Nombre de cellule/mm<sup>2</sup> ± SEM : VEH=52.02±21.14, CORT=25.95±9.41) et les structures de l'hippocampe CA1 (Nombre de cellule/mm<sup>2</sup> ± SEM : VEH=10.35±5.49, CORT=16.42±7.77) et CA3 (Nombre de cellule/mm<sup>2</sup> ± SEM : VEH=15.53±4.30, CORT=21.74±10.62). Aucun effet statistique significatif du traitement n'a été mise en évidence entre les groupes, quelles que soient les structures analysées [UMW, DLS : VEH vs. CORT, Z=1.14, p=0.250 ; DMS : VEH vs. CORT, Z=1.07, p=0.283 ; CA1 : VEH vs. CORT, Z=-0.43, p=0.666 ; CA3 : VEH vs. CORT, Z=0.67, p=0.667].

### **b. Résultats FosB**

La **Figure 33B** illustre la quantification de la densité de cellules exprimant le marqueur FosB pour tous les groupes dans le DLS (Nombre de cellule/mm<sup>2</sup> ± SEM : VEH=116.20±34.33, CORT=188.78±36.10), DMS (Nombre de cellule/mm<sup>2</sup> ± SEM : VEH=564.70±108.90, CORT=890.19±66.42), et les structures de l'hippocampe CA1 (Nombre de cellule/mm<sup>2</sup> ± SEM : VEH=75.31±31.82, CORT=69.88±26.48) et CA3 (Nombre de cellule/mm<sup>2</sup> ± SEM : VEH=88.51±30.38, CORT=85.18±25.68). Comme pour le marqueur c-Fos, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence pour les DLS, CA1 et CA3 [UMW, DLS : VEH vs. CORT, Z=-1.22, p=0.224 ; CA1 : VEH vs. CORT, Z=0.57, p=0.568 ; CA3 : VEH vs. CORT, Z=0.36, p=0.721]. Cependant, le nombre de cellules exprimant FosB dans le DMS est significativement plus important chez les souris CORT par rapport au groupe VEH [UMW, DMS : VEH vs. CORT, Z=-2.15, p<0.05].

## **3. Relations entre comportement et neurobiologie**

Les densités des marqueurs c-Fos et FosB dans les différentes structures analysées ont été mises en relation avec différents paramètres comportementaux mesurés dans le PL sans qu'aucune corrélation n'ait pu être mise en évidence (**Tableau 5**).



**Figure 33 – Quantification du marquage des antigènes c-Fos (A) et FosB (B) dans le striatum dorsolatéral (DLS) et dorsomédian (DMS), et les structures CA1 et CA3 de l’hippocampe.**

**(A)** Les densités de cellules exprimant c-Fos ne montrent pas de différences significatives entre les groupes VEH et CORT dans les différentes structures analysées. **(B)** La densité des cellules exprimant FosB dans le DMS est significativement plus importante pour le groupe CORT par rapport au groupe VEH. **(C-D)** Images représentatives des régions d’intérêt utilisées pour le comptage dans le DMS pour les conditions VEH et CORT (0.74mm postérieur au bregma ; carrés de 400µm\*400µm).

Tableau 5 – Tableau de corrélations entre les quantifications des expressions c-Fos et FosB et les résultats comportementaux dans le test d'apprentissage spatial (PL) : la proportion de choix égocentrique dans le probe-trial (PT) 3, la proportion moyenne de ce type de choix sur l'ensemble des PT et la proportion de choix corrects sur la dernière session de PL.

	c-Fos							
	DLS		DMS		CA1		CA3	
	Corrélation de Spearman (r)	p-value	Corrélation de Spearman (r)	p-value	Corrélation de Spearman (r)	p-value	Corrélation de Spearman (r)	p-value
Proportion de choix égocentrique dans le PT3	0.09	0.769	0.46	0.115	-0.11	0.727	-0.11	0.717
	FosB							
	DLS		DMS		CA1		CA3	
	Corrélation de Spearman (r)	p-value	Corrélation de Spearman (r)	p-value	Corrélation de Spearman (r)	p-value	Corrélation de Spearman (r)	p-value
Proportion de choix égocentrique dans le PT3	-0.18	0.553	-0.15	0.625	0.01	0.984	0.08	0.792
Proportion moyenne de choix égocentrique sur l'ensemble des PT	0.07	0.809	0.22	0.469	0.36	0.229	0.47	0.107
Proportion de choix corrects sur la dernière session de PL	-0.18	0.551	-0.43	0.138	-0.38	0.203	-0.41	0.166

#### 4. Discussion

Les résultats neurobiologiques préliminaires suggèrent que la compétition entre les systèmes hippocampique et striatal n'est pas binaire et semble plus complexe, le stress chronique perturbant simultanément les deux systèmes et leurs interactions. Jusqu'à présent les résultats de la littérature ont décrit qu'une diminution de l'activité hippocampique tendait à faciliter les apprentissages liés au striatum dorsal, par la compétition qu'il existe entre ces deux systèmes de contrôle des comportements (Goodman et al., 2015; Middei et al., 2004; Packard et al., 1989; Quirarte et al., 2009; Schroeder et al., 2002; Siller-Pérez et al., 2017). Ainsi, les altérations du système hippocampique induites par le stress pourraient réduire son influence inhibitrice sur le striatum dorsal. En même temps, les modifications induites par le stress ont été décrite comme augmentant l'effet inhibiteur du striatum dorsal sur l'hippocampe (Schwabe, 2013). Chez l'Homme, l'un des systèmes se substitue alors à l'autre (Rauch et al., 2007). De cette façon, des perturbations du striatum dorsal renforcent l'apprentissage dépendant de l'hippocampe (Mitchell and Hall, 1988), tout comme le système des habitudes peut être favorisé au détriment du système impliqué dans les comportements

orientés vers un but (Dias-Ferreira et al., 2009; Gourley et al., 2012; Schwabe and Wolf, 2009). S'ajoutant aux altérations hippocampiques déjà documentées lors d'une exposition chronique à la CORT chez le rongeur (Ardayfio and Kim, 2006; David et al., 2009; Hodes et al., 2012; Murray et al., 2008), une augmentation des niveaux circulants de CORT a aussi été décrite comme pouvant entraîner des altérations striatales (Guenzel et al., 2013; Quirarte et al., 2009).

Nos résultats comportementaux et neurobiologiques préliminaires montrent une activation ou recrutement du DMS prolongée (FosB) chez les animaux CORT par rapport aux VEH, alors que les souris CORT ne parviennent pas à réaliser cette transition comportementale d'une stratégie d'apprentissage spatial (comportement orienté vers un but) à une autre stratégie d'apprentissage de réponse (basé sur les habitudes). Ceci suggère que le DMS, qui semble jouer un rôle dans les aspects cognitifs de l'apprentissage, notamment dans les situations impliquant une flexibilité comportementale et une transition entre différentes stratégies (Goodman, 2021), serait nécessaire pour permettre une transition adaptative d'une stratégie comportementale allocentrique vers egocentrique que s'il est activé de façon aigüe (c-Fos) mais pas chronique et que son désengagement fonctionnel est empêché par le traitement chronique par la CORT. .

## 5. Conclusions parties III et IV

Collectivement les résultats des chapitres III et IV montrent que l'administration chronique de CORT altère les capacités d'apprentissage et les performances motrices chez la souris, avec des effets variables selon les tâches (apprentissage spatial, apprentissage de la réponse, motricité). Les souris traitées à la CORT présentent une consolidation des habitudes réduite, et une consommation de récompense inconsistante, suggérant des problèmes motivationnels. Ces déficits semblent liés à des dysfonctionnements striataux et hippocampiques, résultant d'une interaction complexe entre ces deux systèmes cérébraux perturbée par le stress chronique. Les souris CORT adoptent également des stratégies d'adaptation passive face au stress, illustrant l'impact négatif du stress chronique sur les capacités cognitives et le comportement.

Une augmentation des effectifs permettrait une description plus précise des résultats des tests de RL et PL, notamment via des analyses par stratification selon les performances. En particulier, pour le PL, un échantillon plus important permettrait une étude approfondie des stratégies d'apprentissage adoptées et de leurs implications neurobiologiques. La corrélation des résultats avec des dosages hormonaux (CORT circulant) serait également pertinente. L'étude de l'activité d'autres régions cérébrales, comme le cortex cingulaire antérieur et retrosplénien (plus postérieur) impliqués dans la navigation spatiale et la mise à jour des stratégies (**Aggleton et al., 2021; Kira et al., 2023; Serrano et al., 2022**) apporterait des précisions supplémentaires.

Enfin, la réplication de l'étude chez les femelles, afin de comparer les résultats avec ceux obtenus chez les mâles, est nécessaire, compte tenu du rôle crucial du sexe dans la modulation des effets du stress sur l'apprentissage et la mémoire. En effet, alors que les mâles montrent souvent des performances altérées dans des tâches de mémoire spatiale en condition de stress aigu ou chronique, les femelles tendent à améliorer leur performance (**Luine et al., 2017**).

**DISCUSSION GENERALE**

Ce travail de thèse a utilisé une approche expérimentale préclinique avec un modèle animal pour étudier l'impact du stress chronique sur les dimensions émotionnelle, cognitive et comportementale et l'influence du sexe comme facteur modulateur.

Les émotions, la cognition et le comportement interagissent de manière complexe et réciproque (Doya, 2008; Husain and Roiser, 2018; Rangel et al., 2008). Les émotions influencent la cognition, et plus particulièrement la prise de décision, l'apprentissage et la mémoire. Ces processus cognitifs modulent directement le comportement et influencent l'expérience et l'expression des émotions, à partir des représentations des états internes et des prédictions générées par comparaison avec le traitement des informations de l'environnement considérés comme dépendant de et modélisé par des processus inférentiels (Barrett and Simmons, 2015; Friston, 2023; Seth and Friston, 2016). De même, l'intensité, la valence, et la persistance des émotions dictent les actions entreprises (Bechara and Damasio, 2005; Craig, 2009; Damasio et al., 1994; Dunn et al., 2006; Flavell et al., 2022; Friston, 2023; Guillaume et al., 2009; Maia and McClelland, 2004). Le comportement peut également influencer l'expérience émotionnelle et la cognition en retour. En effet, l'exécution d'un comportement, notamment dans des situations ambiguës, fournit des informations qui permettent d'évaluer la situation et de modifier l'état émotionnel.

De nombreuses études cliniques (Anestis et al., 2007; Hatzinger et al., 2007; Tice et al., 2001; Verdejo-García et al., 2007) et précliniques (Barkley, 1997; Greco and Carli, 2006; Westergaard et al., 2003) ont montré que la détresse accrue et la chronicité du stress augmentent le risque de comportements inadaptés. Différentes équipes ont également montré des effets délétères de la CORT chronique sur les fonctions cognitives comme l'apprentissage et la mémoire épisodique (*Novel Object Recognition*), la mémoire associative (*Fear Conditioning*) et visuo-spatiale (*Morris Water Maze* et *Barnes Maze*) (Darcet et al., 2014).

La compréhension des interactions entre émotions, cognition et comportement est essentielle pour appréhender les mécanismes des troubles mentaux liés au stress chronique et ses effets différentiels selon le sexe. Dans ce travail de thèse, le stress chronique, mimé par l'administration de CORT, a montré des effets multidimensionnels significatifs sur les aspects

émotionnels (peur, anxiété, néophobie, faim), les processus cognitifs (approche-évitement, prises de décision, apprentissage, mémoire) et les fonctions sensorimotrices aboutissant à l'expressions altérée des comportements. Les altérations émotionnelles et cognitives induites par le stress chronique se manifestent par divers changements comportementaux, variant selon le sexe et la durée d'exposition au stress.

Nos études ont mis en œuvre des approches intégratives et multidimensionnelles pour l'étude de l'impact du stress chronique. Les RDoC sont un outil utile pour mieux comprendre les mécanismes complexes et les interactions entre différents domaines qui sous-tendent la réponse au stress et le développement des troubles neuropsychiatriques. Ainsi l'approche RDoC appliquée à notre projet de modélisation chez l'animal nous a permis d'étudier les effets du stress chronique et du sexe sur : le système sensorimoteur principalement responsable du contrôle et de l'exécution des comportements moteurs, ainsi que de leur perfectionnement au cours de l'apprentissage (dont des habitudes) et du développement ; Les fonctions cognitives en terme de perceptions sensorielles, apprentissages et mémoires, et contrôle inhibiteur par exemple ; Les systèmes de valence négative principalement responsables des réponses (dont la prise de risque) aux situations ou contextes aversifs, tels que la peur, l'anxiété et la perte ; Les systèmes à valence positive, principalement responsables des réponses aux situations ou contextes motivationnels positifs, tels que la réactivité à la récompense (dont le comportement de consommation), l'évaluation des récompenses et l'apprentissage par récompenses (dont l'apprentissage des probabilités, ou des habitudes).

## I. EFFICACITE PHARMACOLOGIQUE DE LA CORT SELON LE SEXE PAR L'ÉVALUATION DE L'ÉTAT DU PELAGE

Les **parties I** et **III** ont permis de mettre en évidence, indirectement, par l'évaluation de l'état du pelage, que les souris mâles CORT présentent des niveaux d'émotivité plus élevés que les femelles, corroborant les données de la littérature qui soulignent des altérations comportementales diminuées chez les femelles par rapport aux mâles dans le modèle CORT (**Mekiri et al., 2017; Yohn et al., 2019a, 2019b**). L'efficacité pharmacologique de la CORT, et/ou son efficacité à induire des altérations des comportements autodirigés associées à un phénotype d'anxiété-dépression (**Kalueff and Tuohimaa, 2004; Nollet et al., 2013; Pérez,**

**2011; Verbruggen et al., 1981**), est montré dès 3 semaines de traitement chez les mâles (**Résultats partie III**), comme cela a été le cas dans nos précédentes études (**Cabeza et al., 2021a, 2021b**). Chez les femelles (**Résultats partie I**), la dégradation du pelage chez les animaux CORT se fait également après plusieurs semaines d'expositions, de façon variable (1, 5 et 8 semaines) et dépendante des groupes expérimentaux. Leurs FCS restent très bas en comparaison des niveaux généralement observés chez nos souris mâles traitées au CORT et les données rapportées dans la littérature (**Cabeza et al., 2021a, 2021b**). Cet effet limité du traitement CORT sur la dégradation de l'état du pelage a initialement été attribué à l'influence du cycle hormonal puis remise en question plus tard (**Guilloux et al., 2011; Mekiri et al., 2017**). En effet, il pourrait résulter de mécanismes sexuellement dysmorphiques de rétroaction des glucocorticoïdes (**Bale and Epperson, 2017; Bangasser and Valentino, 2014; Duma et al., 2010; Kudielka and Kirschbaum, 2005; Zorn et al., 2017**). Chez les rongeurs femelles, des niveaux plus élevés de fluctuations diurnes de GC plasmatiques circulants sont observés en comparaison avec les mâles (**Aoki et al., 2010; Babb et al., 2013a, 2013b; Bielohuby et al., 2007; Goel et al., 2014; Kitay, 1961; Viau, 2002; Zuloaga et al., 2020**). Les femelles démontrent également une activation plus robuste de l'axe HPA que les mâles (**Oyola and Handa, 2017**), ceci se traduisant par une réponse physiologique au stress significativement plus élevée (**Kitay, 1961; McCormick et al., 2002**). Notamment, elles présentent un niveau de CORT basal et après un stress jusqu'à 1,5 à 2 fois plus élevé que les mâles (**Valentino et al., 2013**) et montrent souvent une réponse prolongée à ce stress (**Solomon et al., 2015**). Ces éléments pourraient mener à une sensibilité moindre à une élévation des niveaux de CORT circulants dans notre modèle.

Néanmoins, bien que les mâles constituent un modèle CORT plus robuste, avec une réponse plus prévisible et plus uniforme au traitement CORT (**Kokras et al., 2021; Mekiri et al., 2017**), la CORT induit aussi des altérations comportementales chez les femelles (**Résultats partie I**), en cohérence avec les données déjà publiées chez les femelles avec le modèle CORT (**Guilloux et al., 2011; Kokras et al., 2021; Ramadan et al., 2022**).

## II. EFFET DE LA CORT SUR LA COGNITION ET LE COMPORTEMENT SELON LE SEXE

Dans notre travail, de nombreuses fonctions cognitives ont été mises en jeu par les souris pour réaliser les tâches. Une partie des résultats de l'influence de la CORT et du sexe a déjà été discutée plus haut en relation avec les apprentissages par renforcement qui reposent sur les valences positive et négatives. Notre étude explorant les stratégies de navigation a aussi permis de décrire les effets de la CORT chronique sur l'équilibre entre les systèmes sous-tendant mémoire déclarative et procédurale, parfois assimilés à des comportements orientés vers un but et comportement habituels, systèmes décrits comme dépendant de l'intégrité fonctionnelle du striatum et de l'hippocampe en particulier.

### 1. Système sensori-moteur

Nos résultats (**Partie III**) indiquent une altération des capacités d'apprentissage moteur chez les souris CORT et évoque un ralentissement psychomoteur tel qu'observé chez certains patients souffrant de dépression (**Bennabi et al., 2013**). Ces résultats confirment ceux trouvés précédemment dans le modèle CORT (**Cabeza et al., 2021b**) : bien que les souris mâles CORT présentent un apprentissage dans cette tâche, leurs performances restent globalement inférieures à celles des animaux VEH.

### 2. En fonction de la valence des stimuli et de l'état émotionnel

#### *2.1 Comportement d'approche et d'évitement*

Dans les processus de prise de décision, l'évaluation d'une situation détermine sa valence (positive ou négative) (**Doya, 2008; Husain and Roiser, 2018; Rangel et al., 2008**). Une interprétation positive d'une situation déclenche des émotions positives (plaisir, joie), tandis qu'une interprétation négative déclenche des émotions négatives (peur, anxiété, colère) (**Corr, 2013; Gray, 1984**). Les émotions positives favorisent les comportements d'approche (*e.g.*, recherche de nourriture, interaction sociale), tandis que les émotions négatives favorisent les comportements d'évitement (*e.g.*, fuite, immobilisation) (**Corr, 2013; Gray, 1984; Panksepp,**

**2011**). De même, l'intensité de l'émotion influence la force et la rapidité de la réponse comportementale. Une émotion intense provoque une réaction comportementale plus forte et plus rapide qu'une émotion faible (**Alshammari, 2021**). De plus, certaines réponses émotionnelles sont automatiques et rapides, comme la réaction de fuite face à un danger imminent (**Panksepp, 2011**). D'autres réponses sont plus réfléchies et flexibles, permettant d'adapter le comportement à des situations nouvelles ou complexes.

Les **parties II** et **III** ont évalué les effets du stress chronique et l'influence du sexe (**partie II** seulement) sur les dimensions émotionnelles (anxiété, néophobie), comportementales de prise de risque, et les stratégies adaptatives mises en place (dont approche/évitement), en proposant notamment des interprétations basées entre autre sur les interactions entre les systèmes FFFS, BIS, BAS (**Corr, 2013; Gray, 1984**). Alors que le CAR et le FST mettent en lumière les mécanismes d'adaptation et de prise de décision face à des stimuli à valence négative (contexte aversif), le NSF met les animaux face à un conflit motivationnel avec des stimuli à valence positive (alimentation) et négative.

Chez les animaux sains, les différences de stratégies d'adaptation entre les sexes dans le CAR (**Résultats partie II**) corroborent les observations de la littérature, soulignant que les mâles privilégient souvent des comportements de fuite par rapport aux femelles (**Taylor et al., 2000**), et que les femelles peuvent diminuer leur activité face à des facteurs de stress physique (**Bale and Epperson, 2017; Bangasser and Valentino, 2014; Moisan, 2021**).

Chez les mâles, la durée du traitement à la CORT n'a pas eu d'effet direct sur la prise de risque et la stratégie d'adaptation face à une situation à valence négative (**Résultats parties II et III**) dans le CAR. Cependant, les tests préalables ont modulé leur réponse comportementale au stress, caractérisée par une passivité ou une résignation, suggérant un effet cumulatif du stress. Ce résultat mis en évidence dans la **partie II** a été validé dans la **partie III**, où aucun effet péjoratif de la CORT sur la prise de risque et la stratégie d'adaptation n'a été mis en évidence dans le CAR chez des animaux « naïfs ». De façon plus directe, le traitement CORT a induit une stratégie adaptative plus passive face à une situation à valence négative chez les mâles dans le FST, illustré par une augmentation de la durée d'immobilité (**Résultats partie III**) et de la même façon qu'il peut être retrouvé dans la littérature chez les mâles du même modèle (**Cabeza et al., 2021a; Gourley and Taylor, 2009b**). Dans une situation où les valences des stimuli sont en

conflit (NSF ; **Résultats partie II**), un traitement CORT de 4 semaines a eu un impact négatif sur la capacité des mâles à surmonter la néophobie pour accéder à la nourriture. La nouveauté de l'environnement (stimulus à valence négative) a induit une augmentation de l'anxiété et de l'inhibition, en cohérence avec les résultats déjà décrits chez les souris mâles après 4 (**David et al., 2009**) et 6 semaines de traitement (**Cabeza et al., 2021b**).

Ainsi, nos résultats (**partie II et III**) montrent que, chez les souris mâles, le traitement CORT, à partir de 4 semaines, favorise de façon directe et indirecte (au travers de l'effet cumulé des tests comportementaux) les comportements d'évitement, notamment en augmentant leur niveau d'émotivité.

Chez les femelles, l'absence d'effet direct ou indirect du traitement CORT sur la prise de risque et la stratégie adaptative adoptée face à des stimulus à valence négative et/ou positive (**Résultats partie II**), contraste avec les résultats obtenus chez les mâles. Nos résultats diffèrent de ceux de la littérature qui rapporte un effet significatif de la CORT sur le comportement d'approche alimentaire dans le observé chez les souris femelles C57BL/6 après 8 semaines de traitement dans le NSF (**Mekiri et al., 2017; Ramadan et al., 2022**). De plus, chez l'humain, une méta-analyse n'a pas mis en évidence d'impact du sexe dans le lien entre concentration de cortisol et la prise de risque (**Starcke and Brand, 2016**). Etant donné la différence de durée d'exposition à la CORT entre notre étude (1 et 4 semaines de traitement pour le NSF) et celles publiées, il ne peut pas être exclue que les durées utilisées dans notre étude étaient trop courtes pour induire des modifications comportementales significatives dans le NSF. Pour autant, le CAR a été réalisée chez les femelles après 4-5 et 7-8 semaines de traitement, sans qu'un effet de la CORT sur le comportement ne soit mis en évidence. Cependant, étant donné que les résultats du CAR et du NSF ne sont qu'en partie liés, il n'est pas exclu que des résultats différents puissent être trouvés dans le NSF s'il était appliqué à 7-8 semaines de traitement chez les femelles.

Dans le modèle de Gray, le BIS joue un rôle crucial dans l'inhibition du comportement en réponse à des signaux de danger ou des stimuli conflictuels. Chez les animaux les plus anxieux et les plus néophobiques, indépendamment du sexe, nos résultats suggèrent qu'un BIS prédominant pourrait expliquer la plus longue latence observée dans le CAR et le NSF, induisant un comportement plus passif et plus prudent. Dans le FST, le FFFS pourrait être

impliqué de façon prédominante, entraînant des sorties comportementales différentes en fonction de l'état émotionnel de l'animal (Fuite, combat, ou torpeur). Chez les souris CORT, la sortie comportementale pourrait être assimilée à de la torpeur, mais également à un épuisement métabolique entraîné par une surcharge allostatique résultant de la CORT chronique.

## ***2.2 Apprentissage par récompense***

La mémoire influence le comportement en guidant les actions sur la base d'expériences passées. Des déficits de mémoire peuvent ainsi perturber les comportements adaptatifs. Aussi, l'apprentissage et les associations stimulus-réponses influencent la réponse émotionnelle. Les expériences passées peuvent modifier la sensibilité émotionnelle à certains stimuli (**Doya, 2008; Husain and Roiser, 2018; Panksepp, 2011; Rangel et al., 2008**). Dans le même temps, l'apprentissage, notamment l'apprentissage instrumental, est influencé par les états émotionnels. Les récompenses et les punitions, en activant les systèmes de récompense et de punition du cerveau, modulent l'apprentissage. Aussi, les émotions affectent la mémoire, notamment sa consolidation et sa récupération (**Doya, 2008; Husain and Roiser, 2018; Rangel et al., 2008**). L'amygdale joue un rôle crucial dans l'encodage émotionnel de la mémoire (**Phelps, 2006**), et des études ont montré que les émotions influencent la force des souvenirs (**Roosendaal et al., 2009**).

Nos résultats chez les souris mâles CORT (**Résultats partie III**) sont cohérents avec l'idée générale que le stress chronique altère les performances d'apprentissage. Avec l'existence d'une relation en "U inversé" entre le stress et de la performance cognitive (**Diamond et al., 1992; Okuda et al., 2004; Pugh et al., 1997**), des concentrations élevés de GC pourraient nuire aux capacités de traitement cognitif (**Joëls, 2006**). Ainsi, les animaux CORT (**Résultats partie III**) présentent une absence de consolidation des associations stimulus-réponse par le système des habitudes avec des choix plus lents que les VEH qui ont réussi à mettre en place une stratégie de prise de décision plus rapide et automatique. Pour autant, les études dans la littérature (**Barfield and Gourley, 2019; Gourley et al., 2012; Schwabe, 2013**) nous incitaient initialement à penser que les performances des souris mâles CORT sur ce type d'apprentissage n'allaient pas être affectée négativement par le traitement. En effet, dans d'autres études, les stratégies de prise de décision des animaux CORT étaient biaisés vers un comportement

habituel au détriment de l'action dirigée vers un objectif (**Barfield and Gourley, 2019; Gourley et al., 2012**).

Chez les femelles (**Résultats partie I**), les performances finales dans la tâche de mGT sont équivalentes entre les animaux traités à la CORT (indépendamment de sa durée) et les animaux contrôles. Ainsi, l'apprentissage par récompense impliqué dans le mGT n'est pas affecté par un stress chronique chez les souris femelles. Ces résultats constatent avec le délai dans l'apparition d'une performance optimale observée chez les souris mâles dans une tâche de mGT (**Cabeza et al., 2021b**).

### *2.3 Evaluation de la récompense et réactivité à la récompense*

L'expérience sensorielle, liée à l'exécution du comportement et à ses conséquences, influence les émotions (**Balleine et al., 2007; Balleine and Killcross, 2006; Damasio et al., 1994; Kringelbach, 2005**). Des rétroactions positives renforcent les émotions positives, tandis que des rétroactions négatives renforcent les émotions négatives. Ce phénomène est impliqué dans l'apprentissage instrumental. Aussi, les émotions, notamment l'anxiété et la peur, peuvent altérer la prise de décision, en biaisant l'évaluation des risques et des récompenses (**Ambrase et al., 2021; Balleine et al., 2007; Balleine and Killcross, 2006; Cabeza et al., 2021b**). Les individus anxieux ou craintifs peuvent prendre des décisions moins optimales, en privilégiant des options plus sûres mais moins rentables à long terme. Ce phénomène est décrit comme une "myopie pour le futur" dans l'hypothèse des marqueurs somatiques (**Damasio et al., 1994**). A leur tour, les décisions prises, sur la base d'une évaluation des options et de leurs conséquences, dictent le comportement (**Balleine and O'Doherty, 2010; Kringelbach, 2005**).

Les processus associés à l'appréciation hédonique peuvent entraîner une variabilité interindividuelle dans l'expression des comportements dirigés vers un objectif (**Cabeza et al., 2021a; Fitoussi et al., 2018; Pittaras et al., 2016; Rivalan et al., 2009**). En effet, le comportement dirigé vers un but repose sur l'évaluation des associations entre actions et conséquences (**Rangel et al., 2008**) dans l'objectif de maximiser les récompenses ou minimiser les coûts. Les déficits de prise de décision, souvent associés à des troubles liés au stress,

conduisent à des comportements maladaptatifs. Un symptôme sous-jacent courant des TDM est la diminution de l'attribution d'une valence positive à des stimuli normalement gratifiants (anhédonie) (**Eshel and Roiser, 2010; Foti et al., 2014**). L'anhédonie peut avoir des implications cognitives en altérant la manière dont une personne perçoit et traite les informations relatives à des expériences positives. En perturbant les mécanismes liés à la motivation et à l'évaluation des récompenses, elle peut entraîner une évaluation diminuée des options disponibles, influençant ainsi la prise de décision et la réactivité face aux choix.

Une prise de décision altérée a été mise en évidence chez les souris mâles CORT dans une tâche de pari (mGT), avec un délai dans l'apparition d'une performance optimale et une sensibilité accrue aux conséquences négatives (**Cabeza et al., 2021b**).

Une étude a montré que la proportion de réponses habituelles peut être directement influencée par l'état motivationnel général de l'animal (**Balleine et al., 1995**). En ce sens, dans la **partie III**, nos résultats indiquent une altération du système d'attribution de valeurs d'associations stimulus-réponse (RL) et action-résultats (PL), affectant les capacités d'apprentissage spatial chez les souris mâles CORT. Notamment, l'association stimulus-réponse a été compromise, par l'absence d'une consommation systématiquement de la récompense par les animaux qui faisaient un choix correct, impactant *a fortiori* le renforcement de chaque action. Ceci a été appuyé par les résultats du PL dans lequel la récurrence de la consommation de la récompense est inversement reliée à sa vitesse d'exécution. Ce constat est corroboré par des études antérieures réalisées chez le rat (**Goodman et al., 2015; Quirarte et al., 2009; Siller-Pérez et al., 2017**). Les études chez les souris CORT indiquent également une réduction significative de leur motivation à rechercher des récompenses et montrent un traitement atténué des récompenses instrumentales chez ces animaux (**Barfield and Gourley, 2019; Cabeza et al., 2021a, 2021b; Dieterich et al., 2019; Gourley et al., 2012**). Ainsi, la perturbation des processus associés à la motivation et l'évaluation des récompenses, conduit certains animaux CORT à avoir une évaluation réduite des options disponibles et donc influence leur prise de décision et leur réactivité face au choix. Les souris mâles CORT semblent dans un état dysfonctionnel d'amotivation, avec une diminution de l'allocation de l'effort pour la récompense, n'étant pas sans rappeler l'apathie humaine comme a pu l'évoquer une étude chez les souris mâles CORT (**Cabeza et al., 2021a**).

Précédemment, une altération de la motivation à obtenir un gain a été observé dans les deux sexes dans le modèle CORT (**Holloway et al., 2023**). Chez les femelles (**Résultats partie I**), l'approche transdisciplinaire utilisée pour l'analyse de nos résultats a mis en évidence un impact du traitement CORT sur la dynamique des stratégies décisionnelles. Un phénomène de transition décisionnelle se produit entre 5 et 8 semaines de traitement CORT, influençant la prise de décision dirigée vers un but évaluée dans le mGT. De façon similaire au comportement précédemment observé chez les mâles CORT (**Cabeza et al., 2021b**), les femelles montrent une plus grande sensibilité aux pénalités lorsqu'elles ont reçu un traitement CORT pendant plus de 5 semaines. Dans un contexte de sélection naturelle, une sensibilité prononcée à la pénalité et une hyposensibilité aux récompenses serait un moyen de protection pour assurer le succès reproductif selon certains auteurs (**Cross et al., 2011**). Cependant, la plus grande efficacité de consommation dont font preuve les femelles CORT ayant un traitement long (CORT<sub>LT</sub>; **Résultats partie I**) par rapport aux CORT<sub>ST</sub>, favorise l'apprentissage par renforcement.

### III. EFFET NEUROBIOLOGIQUE DE LA CORT SUR LE STRIATUM ET L'HIPPOCAMPE

Les déficits émotionnels et cognitifs observés peuvent être liés à des dysfonctionnements de différentes structures cérébrales, notamment le striatum, et l'hippocampe. En effet, l'évaluation des associations entre actions et conséquences (**Rangel et al., 2008**) est intrinsèquement liée à l'activité de l'hippocampe (**Gadberry et al., 2022**; **Goodman, 2021**). Cette structure cérébrale est aussi impliquée dans la formation de la mémoire spatiale allocentrique et l'apprentissage spatial (**Goodman, 2021**). Également, par le biais des circuits cortico-striato-thalamo-corticaux, le striatum en lien indirect avec le PFC et d'autres structures liées aux émotions et à la mémoire via le thalamus, prend part au contrôle de la prise de décision. Par l'activation de la voie indirecte des GB, le DMS est impliqué dans les comportements dirigés vers un but (**Balleine and O'Doherty, 2010**) en jouant un rôle dans l'apprentissage et l'expression des associations actions-conséquences (**Yin et al., 2005**). Par l'activation de la voie directe des GB, le DLS est impliqué dans les comportements déjà consolidés en habitudes (**Balleine and O'Doherty, 2010**) en codant pour un signal coût-bénéfice intégré au travers duquel l'apprentissage du renforcement stimulus-réponse entraîne des comportements qui minimisent les coûts (**Desrochers et al., 2015**; **Yin et al., 2005**).

Des études précédentes ont montré qu'une exposition cumulative à des niveaux élevés de GC a un impact néfaste sur la fonction hippocampique, entraînant des déficits de mémoire et une atrophie de l'hippocampe (**Lupien et al., 1996, 1994**). Aussi, en préclinique, l'exposition cumulative à des concentrations plasmatiques élevées de GC a un impact néfaste sur les structures et fonctions hippocampiques avec une atrophie hippocampique et des déficits de mémoire (**Cabeza et al., 2020; Landfield et al., 1981, 1978; Sapolsky et al., 1986**). Chez les souris mâles C57BL6/NTac, l'administration chronique de CORT induit une diminution de la prolifération cellulaire hippocampique (**David et al., 2009; Rainer et al., 2012**), alors que chez les femelles, cette administration ne montre aucune influence sur les différentes étapes de la neurogenèse hippocampique (**Mekiri et al., 2017**). La CORT chronique perturbe la régulation des émotions à court terme en déformant le modèle d'oscillation neuronale dans l'hippocampe (**Zhao et al., 2022**).

Les oscillations sont les vecteurs d'informations à longue distance entre structures cérébrales. Ainsi, l'effet de la CORT sur celles-ci pourrait entre autre expliquer que le stress chronique peut perturber les interactions entre l'hippocampe et le striatum, affectant l'équilibre entre la prise de décision dirigée vers un but et l'apprentissage d'habitudes (**Poldrack and Packard, 2003**). D'autres études montrent par exemple que l'augmentation soutenue de la CORT (mesurée par micro dialyse) dans le PFC est un facteur clé des déficits de la mémoire de travail, une tâche qui repose fortement sur les interactions fonctionnelles entre le PFCm et l'hippocampe dorsal, induits par le stress chronique chez la souris (**Gaëlle et al., 2019**). Par ailleurs, les résultats de la littérature montrent qu'une diminution de l'activité hippocampique tend à faciliter les apprentissages liés au striatum dorsal (**Goodman et al., 2015; Middei et al., 2004; Packard et al., 1989; Quirarte et al., 2009; Schroeder et al., 2002; Siller-Pérez et al., 2017**). Dans cette même ligne, le stress semble augmenter l'effet inhibiteur du striatum dorsal sur l'hippocampe (**Schwabe, 2013**). Ainsi, le système des habitudes peut être favorisé au détriment du système impliqué dans les comportements orientés vers un but (**Dias-Ferreira et al., 2009; Gourley et al., 2012; Schwabe and Wolf, 2009**). La transition vers le système d'habitudes nécessite une activité dépendante des GC et du système noradrénergique (**Goodman et al., 2015; Schwabe et al., 2011, 2010**), et met en jeu l'activation des MR (**Schwabe, 2013**). Ainsi, la CORT, agissant sur le DLS, accélérerait la transition de la stratégie d'apprentissage spatial (dépendante de l'hippocampe) vers une stratégie procédurale (dépendante du striatum) (**Siller-Pérez et al.,**

**2017**). Pourtant, dans nos résultats (**Partie III**), alors que les animaux VEH manifestent une telle transition d'une stratégie à un autre, ce n'est pas le cas des animaux CORT. **Huzard et al., (2020)** ont montré que des différences endogènes de réponse aux GC modulent l'apprentissage spatial, la mémoire à long terme et le *reversal learning* chez les rats âgés. Les rats ayant une forte réactivité à la CORT montrent une meilleure mémoire spatiale (en piscine de Morris), tandis que ceux ayant une faible réactivité présentent des déficits en *reversal learning*. Nos résultats pourraient ainsi dépendre de différences interindividuelles de susceptibilité à la CORT exogène mais nos faibles effectifs ne permettent pas en l'état de tester cette hypothèse.

Par ailleurs, l'étude de **Rusu et al., (2018)** montre qu'une augmentation marquée des concentrations de CORT plasmatique immédiatement après l'entraînement entrave la formation flexible de nouvelles associations lieu-récompense, ce qui pourrait expliquer en partie les conséquences de notre traitement CORT chronique.

De plus, d'autres structures sont impliquées comme en témoigne, par exemple, l'étude de **Koot et al., (2014)** qui montre Les perfusions de CORT dans l'IL suffisent à perturber la prise de décision, ce qui indique un rôle critique de l'IL dans les effets des corticostéroïdes sur la prise de décision basée sur la récompense.

Nos résultats neurobiologiques préliminaires (**Résultats partie IV**) suggèrent que le stress chronique perturbe simultanément les deux systèmes et leurs interactions. En effet, s'ajoutant aux altérations hippocampiques, des altérations du striatum ont aussi été décrites dans la littérature. En clinique, l'anhédonie et le biais dans le traitement de la récompense s'accompagne d'anomalies de la connectivité striatale chez l'adolescent et est prédictif de l'apparition d'une dépression (**Morgan et al., 2013; Pan et al., 2017; Stringaris et al., 2015**). Cette activité atténuée du striatum lors de la rétroaction de la récompense chez le patient dépressif, se localise principalement au niveau du noyau caudé, du putamen et du globus pallidus, affectant ainsi le renforcement des actions (**Keren et al., 2018**). Une augmentation des niveaux circulants de CORT a aussi été décrite comme pouvant entraîner des altérations striatales (**Guenzel et al., 2013; Quirarte et al., 2009**). Chez l'animal, dans le modèle CORT chez les mâles, le traitement par CORT réduit la fonction du transporteur de DA dans le DMS et entraîne également une altération de la motivation à obtenir un gain (**Holloway et al., 2023**). Nos résultats neurobiologiques préliminaires par marquage FosB (**Partie IV**) montrent une

activation ou recrutement du DMS prolongée chez les animaux CORT par rapport aux VEH. Au niveau comportemental, ces souris CORT ne parviennent pas à réaliser une transition comportementale d'une stratégie d'apprentissage spatial orienté vers un but à une autre stratégie d'apprentissage des habitudes. Nos résultats suggèrent que le DMS, qui joue un rôle dans les situations impliquant une flexibilité comportementale et une transition entre différentes stratégies (**Goodman, 2021**), serait nécessaire pour permettre une transition adaptative d'une stratégie comportementale allocentrique vers une stratégie egocentrique seulement s'il est activé de façon aigüe et non pas chronique. Nos résultats soulignent que son désengagement fonctionnel est empêché par le traitement chronique par la CORT.

#### IV. LIMITES

Au-delà des contributions de cette thèse, il est important de relever certaines de ses limitations. L'absence de dosages hormonaux systématiques (CORT, œstrogènes, progestérone) ponctuels et longitudinaux, à différents moments du traitement, constitue une limitation importante. L'analyse des variations hormonales en fonction des phases du cycle œstral chez les femelles pourrait permettre une meilleure compréhension de la modulation hormonale de la réponse au stress. L'absence de ces données rend difficile l'interprétation précise de l'impact hormonal sur les différences sexuelles dans la réponse au stress. De même, nos études ont principalement utilisé des mesures comportementales. L'intégration de plus de données neurobiologiques (*e.g.*, analyses des tissus cérébraux, dosages de neurotransmetteurs) permettrait une meilleure compréhension des mécanismes neuronaux sous-jacents aux changements comportementaux observés. Dans cette optique, des analyses complémentaires des marqueurs d'activité cellulaire c-Fos et FosB associée les tâches de RL et PL sont en cours pour différentes structures cérébrales.

Des études futures devraient explorer les mécanismes neurobiologiques sous-jacents aux différences sexuelles dans la prise de décision en réponse au stress chronique. Ces études pourraient utiliser d'autres tâches comportementales pour fournir des informations complémentaires sur l'impact différentiel selon le sexe du stress chronique sur des aspects émotionnels et cognitifs spécifiques (*e.g.*, réactivité émotionnelles et compulsivité avec tâche de *Schedule induced polydipsia*, l'impulsivité de choix avec une tâche de *Delay discounting*).

Les résultats obtenus chez la souris devront être validés chez l'humain (homme et femme) et la mise en place d'études translationnelles comme précédemment réalisés (**Cabeza et al., 2020**) sera particulièrement utile.

**Livermore et al., (2021)** ont récemment établi un modèle neuro-computationnel pour expliquer les décisions d'approche et d'évitement face à une menace. Leur modèle propose un cadre intégrant l'impact des états corporels induits par la menace sur l'évaluation de la menace, l'intégration récompense-menace et l'initiation de l'action. Ces mécanismes pourraient éclairer les biais décisionnels dans l'anxiété.



# CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

En conclusion, cette thèse a démontré l'impact multidimensionnel du stress chronique, en soulignant la complexité des interactions entre les domaines émotionnel, cognitif et comportemental et en mettant en évidence le rôle du sexe comme facteur modulateur. L'application des RDoCs, et des principaux domaines d'étude nous ont ainsi permis de préciser les effets différentiels de la CORT et du sexe pour tenter de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents aux troubles mentaux dans les pathologies humaines.

Les quatre études présentées, en utilisant un modèle murin et une gradation dans l'exposition à la corticostérone (CORT), ont révélé des altérations significatives dans la réactivité émotionnelle, la prise de décision, les stratégies d'adaptation, l'apprentissage, la mémoire et certaines performances motrices. L'étude a mis en lumière un biais émotionnel négatif, une sensibilité accrue aux pénalités chez les femelles, ainsi que des différences sexuelles dans la réponse au stress, suggérant des mécanismes neurobiologiques distincts. Nos résultats soulignent l'intérêt d'approches intégratives, multidimensionnelles (**Jackson and Robinson, 2022**) chez les individus femelles et males pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents aux troubles neuropsychiatriques liés au stress et développer des stratégies de prévention et de traitement plus efficaces, voir individualisées. Cette recherche contribue à enrichir les connaissances en fournissant des preuves complémentaires de l'impact du stress chronique et du rôle modulateur du sexe au niveau émotionnel, cognitif et comportemental pour la recherche translationnelle.

Dans le contexte actuel des défis croissants de la santé mentale à l'échelle mondiale et de prévalence croissante des troubles neuropsychiatriques liés au stress, les conclusions de cette thèse prennent une importance particulière. La compréhension des mécanismes complexes de réponse au stress chronique, y compris les différences selon le sexe, est essentielle (**Orsini et al., 2022a**) pour développer des stratégies de prévention et de traitement plus efficaces. Cette recherche préclinique constitue une étape importante vers une approche plus intégrée de la santé mentale, tenant compte des facteurs biologiques, comportementaux et environnementaux qui contribuent au développement de ces troubles. La poursuite de ces recherches est cruciale pour améliorer la prise en charge des patients souffrant de troubles neuropsychiatriques et pour contribuer à une meilleure santé mentale pour tous.

# BIBLIOGRAPHIE

- Adams, C.D., 1982.** Variations in the sensitivity of instrumental responding to reinforcer devaluation. *Q. J. Exp. Psychol. Sect. B* 34, 77–98. <https://doi.org/10.1080/14640748208400878>
- Aggleton, J.P., Yanakieva, S., Sengpiel, F., Nelson, A.J., 2021.** The separate and combined properties of the granular (area 29) and dysgranular (area 30) retrosplenial cortex. *Neurobiol. Learn. Mem.* 185, 107516. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107516>
- Ajayi, A.F., Akhigbe, R.E., 2020.** Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update. *Fertil. Res. Pract.* 6, 1–15. <https://doi.org/10.1186/s40738-020-00074-3>
- Akoglu, H., 2018.** User's guide to correlation coefficients. *Turkish J. Emerg. Med.* 18, 91–93. <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.08.001>
- Aloisi, A.M., Ceccarelli, I., Lupo, C., 1998.** Behavioural and hormonal effects of restraint stress and formalin test in male and female rats. *Brain Res. Bull.* 47, 57–62. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(98\)00063-X](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(98)00063-X)
- Alshammari, T.K., 2021.** Sexual dimorphism in pre-clinical studies of depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 105, 110120. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110120>
- Ambrase, A., Lewis, C.A., Barth, C., Derntl, B., 2021.** Influence of ovarian hormones on value-based decision-making systems: Contribution to sexual dimorphisms in mental disorders. *Front. Neuroendocrinol.* 60, 100873. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100873>
- Anderzhanova, E., Kirmeier, T., Wotjak, C.T., 2017.** Animal models in psychiatric research: The RDoC system as a new framework for endophenotype-oriented translational neuroscience. *Neurobiol. Stress* 7, 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.003>
- Anestis, M.D., Selby, E.A., Joiner, T.E., 2007.** The role of urgency in maladaptive behaviors.

Behav. Res. Ther. 45, 3018–3029. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2007.08.012>

**Aoki, M., Shimozuru, M., Kikusui, T., Takeuchi, Y., Mori, Y., 2010.** Sex differences in behavioral and corticosterone responses to mild stressors in ICR mice are altered by ovariectomy in peripubertal period. *Zoolog. Sci.* 27, 783–789. <https://doi.org/10.2108/zsj.27.783>

**Arborelius, L., Owens, M.J., Plotsky, P.M., Nemeroff, C.B., 1999.** The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J. Endocrinol.* 160, 1–12. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1600001>

**Ardayfio, P., Kim, K.-S., 2006.** Anxiogenic-like effect of chronic corticosterone in the light-dark emergence task in mice. *Behav. Neurosci.* 120, 249–256. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.2.249>

**Babb, J.A., Masini, C. V., Day, H.E.W., Campeau, S., 2013a.** Sex differences in activated corticotropin-releasing factor neurons within stress-related neurocircuitry and hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis hormones following restraint in rats. *Neuroscience* 234, 40–52. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.051>

**Babb, J.A., Masini, C. V., Day, H.E.W., Campeau, S., 2013b.** Stressor-specific effects of sex on HPA axis hormones and activation of stress-related neurocircuitry. *Stress* 16, 664–677. <https://doi.org/10.3109/10253890.2013.840282>

**Bale, T.L., Epperson, C.N., 2017.** Sex as a Biological Variable: Who, What, When, Why, and How, *Neuropsychopharmacology*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.215>

**Bale, T.L., Epperson, C.N., 2015.** Sex differences and stress across the lifespan. *Nat. Neurosci.* 18, 1413–1420. <https://doi.org/10.1038/nn.4112>

**Balleine, B.W., Delgado, M.R., Hikosaka, O., 2007.** The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *J. Neurosci.* 27, 8161–8165. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1554-07.2007>

**Balleine, B.W., Garner, C., Gonzalez, F., Dickinson, A., 1995.** Motivational Control of

Heterogeneous Instrumental Chains. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 21, 203–217.  
<https://doi.org/10.1037/0097-7403.21.3.203>

**Balleine, B.W., Killcross, S., 2006.** Parallel incentive processing: an integrated view of amygdala function. *Trends Neurosci.* 29, 272–279.  
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.03.002>

**Balleine, B.W., O'Doherty, J.P., 2010.** Human and rodent homologies in action control: Corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology* 35, 48–69. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.131>

**Bangasser, D.A., Valentino, R.J., 2014.** Sex differences in stress-related psychiatric disorders: Neurobiological perspectives. *Front. Neuroendocrinol.* 35, 303–319.  
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.03.008>

**Barfield, E.T., Gourley, S.L., 2019.** Glucocorticoid-sensitive ventral hippocampal-orbitofrontal cortical connections support goal-directed action – Curt Richter Award Paper 2019. *Psychoneuroendocrinology* 110, 104436.  
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104436>

**Bari, A., Robbins, T.W., 2013.** Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Prog. Neurobiol.* 108, 44–79.  
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>

**Barkley, R.A., 1997.** Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol. Bull.* 121, 65–94.  
<https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>

**Barratt, E.S., Stanford, M.S., Dowdy, L., Liebman, M.J., Kent, T.A., 1999.** Impulsive and premeditated aggression: A factor analysis of self-reported acts. *Psychiatry Res.* 86, 163–173. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(99\)00024-4](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(99)00024-4)

**Barrett, L.F., Simmons, W.K., 2015.** Interoceptive predictions in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 419–429. <https://doi.org/10.1038/nrn3950>

**Barth, C., Villringer, A., Sacher, J., 2015.** Sex hormones affect neurotransmitters and shape

the adult female brain during hormonal transition periods. *Front. Neurosci.* 9, 1–20.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00037>

**Basar, K., Sesia, T., Groenewegen, H., Steinbusch, H.W.M., Visser-Vandewalle, V., Temel, Y., 2010.** Nucleus accumbens and impulsivity. *Prog. Neurobiol.* 92, 533–557.  
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.08.007>

**Basten, U., Biele, G., Heekeren, H.R., Fiebach, C.J., 2010.** How the brain integrates costs and benefits during decision making. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 21767–21772.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0908104107>

**Bayard, S., Raffard, S., Gely-Nargeot, M.C., 2011.** Do facets of self-reported impulsivity predict decision-making under ambiguity and risk? Evidence from a community sample. *Psychiatry Res.* 190, 322–326. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.06.013>

**Bechara, A., Damasio, A.R., 2005.** The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games Econ. Behav.* 52, 336–372.  
<https://doi.org/10.1016/j.geb.2004.06.010>

**Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., Anderson, S.W., 1994.** Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50, 7–15.  
[https://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3)

**Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R., Lee, G.P., 1999.** Different Contributions of the Human Amygdala and Ventromedial Prefrontal Cortex to Decision-Making. *J. Neurosci.* 19, 5473–5481. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-13-05473.1999>

**Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., 2000.** Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 123, 2189–2202.  
<https://doi.org/10.1093/brain/123.11.2189>

**Beck, R.C., Triplett, M.F., 2009.** Test-Retest Reliability of a Group-Administered Paper-Pencil Measure of Delay Discounting. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 17, 345–355.  
<https://doi.org/10.1037/a0017078>

**Beckwith, B.E., Petros, T. V., Scaglione, C., Nelson, J., 1986.** Dose-dependent effects of

- hydrocortisone on memory in human males. *Physiol. Behav.* 36, 283–286. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(86\)90017-X](https://doi.org/10.1016/0031-9384(86)90017-X)
- Beery, A.K., Zucker, I., 2011.** Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 565–572. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.002>
- Bennabi, D., Vandiel, P., Papaxanthis, C., Pozzo, T., Haffen, E., 2013.** Psychomotor retardation in depression: A systematic review of diagnostic, pathophysiologic, and therapeutic implications. *Biomed Res. Int.* 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/158746>
- Bercovici, D.A., Princz-Lebel, O., Tse, M.T., Moorman, D.E., Floresco, S.B., 2018.** Optogenetic dissection of temporal dynamics of amygdala-striatal interplay during risk/reward decision making. *eNeuro* 5. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0422-18.2018>
- Berger, S., Gureczny, S., Reisinger, S.N., Horvath, O., Pollak, D.D., 2019.** Effect of chronic corticosterone treatment on depression-like behavior and sociability in female and male c57bl/6n mice. *Cells* 8, 1018. <https://doi.org/10.3390/cells8091018>
- Bergmann, E., Gofman, X., Kavushansky, A., Kahn, I., 2020.** Individual variability in functional connectivity architecture of the mouse brain. *Commun. Biol.* 3, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01472-5>
- Berridge, K.C., Robinson, T.E., 1998.** What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res. Rev.* 28, 309–369. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00019-8)
- Bertholomey, M.L., Nagarajan, V., Smith, D.M., Torregrossa, M.M., 2022.** Sex- and age-dependent effects of chronic corticosterone exposure on depressive-like, anxiety-like, and fear-related behavior: Role of amygdala glutamate receptors in the rat. *Front. Behav. Neurosci.* 16. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.950000>
- Berton, O., McClung, C.A., DiLeone, R.J., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S.J., Graham, D., Tsankova, N.M., Bolanos, C.A., Rios, M., Monteggia, L.M., Self, D.W., Nestler, E.J., 2006.** Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* (80-. ). 311, 864–868. <https://doi.org/10.1126/science.1120972>

- Berton, O., Nestler, E.J., 2006.** New approaches to antidepressant drug discovery: Beyond monoamines. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 137–151. <https://doi.org/10.1038/nrn1846>
- Bielohuby, M., Herbach, N., Wanke, R., Maser-Gluth, C., Beuschlein, F., Wolf, E., Hoeflich, A., 2007.** Growth analysis of the mouse adrenal gland from weaning to adulthood: Time- and gender-dependent alterations of cell size and number in the cortical compartment. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 293, 1–33. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00705.2006>
- Binder, E.B., Nemeroff, C.B., 2010.** The CRF system, stress, depression and anxiety—insights from human genetic studies. *Mol. Psychiatry* 15, 574–588. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.141>
- Birnie, M.T., Short, A.K., de Carvalho, G.B., Taniguchi, L., Gunn, B.G., Pham, A.L., Itoga, C.A., Xu, X., Chen, L.Y., Mahler, S. V., Chen, Y., Baram, T.Z., 2023.** Stress-induced plasticity of a CRH/GABA projection disrupts reward behaviors in mice. *Nat. Commun.* 14, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36780-x>
- Bjorklund, D.F., Harnishfeger, K.K., 1995.** The evolution of inhibition mechanisms and their role in human cognition and behavior. *Interf. Inhib. Cogn.* 141–173. <https://doi.org/10.1016/b978-012208930-5/50006-4>
- Black, R.A., Serowik, K.L., Rosen, M.I., 2009.** Associations between Impulsivity and High Risk Sexual Behaviors in Dually Diagnosed Outpatients. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 35, 325–328. <https://doi.org/10.1080/00952990903075034>
- Blanchard, D.C., Griebel, G., Blanchard, R.J., 2001.** Mouse defensive behaviors: Pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 25, 205–218. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(01\)00009-4](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(01)00009-4)
- Borghans, L., Golsteyn, B.H.H., Heckman, J.J., Meijers, H., 2009.** Gender Differences in Risk Aversion and Ambiguity Aversion. *J. Eur. Econ. Assoc.* 7, 649–658. <https://doi.org/10.1162/JEEA.2009.7.2-3.649>
- Borráz-León, J.I., Nickels McLean, N., Jurgensen, J., Maestriperri, D., 2023.** The effect of acute

psychosocial stress on salivary cortisol and testosterone responses in men and women: The role of impulsivity. *Pers. Individ. Dif.* 213, 112321. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2023.112321>

**Boschloo, L., Vogelzangs, N., Van Den Brink, W., Smit, J.H., Beekman, A.T.F., Penninx, B.W.J.H., 2013.** The role of negative emotionality and impulsivity in depressive/anxiety disorders and alcohol dependence. *Psychol. Med.* 43, 1241–1253. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002152>

**Bourke, C.H., Neigh, G.N., 2011.** Behavioral effects of chronic adolescent stress are sustained and sexually dimorphic. *Horm. Behav.* 60, 112–120. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.03.011>

**Bourke, C.H., Raees, M.Q., Malviya, S., Bradburn, C.A., Binder, E.B., Neigh, G.N., 2013.** Glucocorticoid sensitizers Bag1 and Ppid are regulated by adolescent stress in a sex-dependent manner. *Psychoneuroendocrinology* 38, 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.05.001>

**Boyer, T.W., 2006.** The development of risk-taking: A multi-perspective review. *Dev. Rev.* 26, 291–345. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2006.05.002>

**Brand, G., Schaal, B., 2017.** L'olfaction dans les troubles dépressifs: Intérêts et perspectives = Olfaction in depressive disorders: Issues and perspectives. *L'Encéphale Rev. Psychiatr. Clin. Biol. thérapeutique* 43, 176–182.

**Brand, M., Grabenhorst, F., Starcke, K., Vandekerckhove, M.M.P., Markowitsch, H.J., 2007a.** Role of the amygdala in decisions under ambiguity and decisions under risk: Evidence from patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia* 45, 1305–1317. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.09.021>

**Brand, M., Recknor, E.C., Grabenhorst, F., Bechara, A., 2007b.** Decisions under ambiguity and decisions under risk: Correlations with executive functions and comparisons of two different gambling tasks with implicit and explicit rules. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 29, 86–99. <https://doi.org/10.1080/13803390500507196>

- Brehm, J.W., Self, E.A., 1989.** The intensity of motivation. *Annu. Rev. Psychol.* 40, 109–131. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.40.020189.000545>
- Brevers, D., Cleeremans, A., Verbruggen, F., Bechara, A., Kornreich, C., Verbanck, P., Noël, X., 2012.** Impulsive Action but Not Impulsive Choice Determines Problem Gambling Severity. *PLoS One* 7, e50647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050647>
- Brivio, E., Lopez, J.P., Chen, A., 2020.** Sex differences: Transcriptional signatures of stress exposure in male and female brains. *Genes, Brain Behav.* 19, 1–22. <https://doi.org/10.1111/gbb.12643>
- Brummelte, S., Lieblich, S.E., Galea, L.A.M., 2012.** Gestational and postpartum corticosterone exposure to the dam affects behavioral and endocrine outcome of the offspring in a sexually-dimorphic manner. *Neuropharmacology* 62, 406–418. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.017>
- Buckholtz, J.W., Treadway, M.T., Cowan, R.L., Woodward, N.D., Li, R., Ansari, M.S., Baldwin, R.M., Schwartzman, A.N., Shelby, E.S., Smith, C.E., Kessler, R.M., Zald, D.H., 2010.** Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science (80- )*. 329, 532. <https://doi.org/10.1126/science.1185778>
- Buelow, M.T., Suhr, J.A., 2009.** Construct validity of the Iowa gambling task. *Neuropsychol. Rev.* 19, 102–114. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9083-4>
- Burke, C.J., Tobler, P.N., 2011.** Coding of reward probability and risk by single neurons in animals. *Front. Neurosci.* 5, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00121>
- Bush, G., Luu, P., Posner, M.I., 2000.** Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn. Sci.* 4, 215–222. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2)
- Cabeza, L., Giustiniani, J., Chabin, T., Ramadan, B., Joucla, C., Nicolier, M., Pazart, L., Haffen, E., Fellmann, D., Gabriel, D., Peterschmitt, Y., 2020.** Modelling decision-making under uncertainty: A direct comparison study between human and mouse gambling data. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 31, 58–68. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.11.005>
- Cabeza, L., Ramadan, B., Cramoisy, S., Houdayer, C., Haffen, E., Risold, P.-Y., Fellmann, D.,**

- Peterschmitt, Y., 2021a.** Chronic Distress in Male Mice Impairs Motivation Compromising Both Effort and Reward Processing With Altered Anterior Insular Cortex and Basolateral Amygdala Neural Activation. *Front. Behav. Neurosci.* 15, 717701. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.717701>
- Cabeza, L., Ramadan, B., Giustiniani, J., Houdayer, C., Pellequer, Y., Gabriel, D., Fauconnet, S., Haffen, E., Risold, P.-Y., Fellmann, D., Belin, D., Peterschmitt, Y., 2021b.** Chronic exposure to glucocorticoids induces suboptimal decision-making in mice. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 46, 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.01.094>
- Caprioli, D., Sawiak, S.J., Merlo, E., Theobald, D.E.H., Spoelder, M., Jupp, B., Voon, V., Carpenter, T.A., Everitt, B.J., Robbins, T.W., Dalley, J.W., 2014.** Gamma aminobutyric acidergic and neuronal structural markers in the nucleus accumbens core underlie Trait-like impulsive behavior. *Biol. Psychiatry* 75, 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.013>
- Caradonna, S.G., Einhorn, N.R., Saudagar, V., Khalil, H., Petty, G.H., Lihagen, A., LeFloch, C., Lee, F.S., Akil, H., Guidotti, A., McEwen, B.S., Gatta, E., Marrocco, J., 2022.** Corticosterone induces discrete epigenetic signatures in the dorsal and ventral hippocampus that depend upon sex and genotype: focus on methylated Nr3c1 gene. *Transl. Psychiatry* 12. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01864-7>
- Cardinal, R.N., Howes, N.J., 2005.** Effects of lesions of the nucleus accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats. *BMC Neurosci.* 6, 1–19. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-6-37>
- Carey, M.P., Deterd, C.H., De Koning, J., Helmerhorst, F., De Kloet, E.R., 1995.** The influence of ovarian steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal regulation in the female rat. *J. Endocrinol.* 144, 311–321. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1440311>
- Carli, M., Robbins, T.W., Evenden, J.L., Everitt, B.J., 1983.** Effects of lesions to ascending noradrenergic neurones on performance of a 5-choice serial reaction task in rats; implications for theories of dorsal noradrenergic bundle function based on selective attention and arousal. *Behav. Brain Res.* 9, 361–380. <https://doi.org/10.1016/0166->

4328(83)90138-9

- Carmichael, O., Lockhart, S., 2023.** Sex Differences in Brain Function and Dysfunction, Brain Imaging in Behavioral Neuroscience, Current Topics in Behavioral Neurosciences. Springer International Publishing, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-26723-9>
- Cerpa, J.C., Coutureau, E., Parkes, S.L., 2021.** Dopamine and noradrenaline modulation of goal-directed behavior in orbital and medial prefrontal cortex: Toward a division of labor? *Behav. Neurosci.* 135, 138–153. <https://doi.org/10.1037/bne0000426>
- Cerpa, J.C., Piccin, A., Dehove, M., Lavigne, M., Kremer, E.J., Wolff, M., Parkes, S.L., Coutureau, E., 2023.** Inhibition of noradrenergic signalling in rodent orbitofrontal cortex impairs the updating of goal-directed actions. *Elife* 12. <https://doi.org/10.7554/eLife.81623>
- Chandrakumar, D., Feuerriegel, D., Bode, S., Grech, M., Keage, H.A.D., 2018.** Event-related potentials in relation to risk-taking: A systematic review. *Front. Behav. Neurosci.* 12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00111>
- Chang, Q., Gold, P.E., 2004.** Inactivation of Dorsolateral Striatum Impairs Acquisition of Response Learning in Cue-Deficient, but Not Cue-Available, Conditions. *Behav. Neurosci.* 118, 383–388. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.2.383>
- Chang, Q., Gold, P.E., 2003.** Intra-hippocampal lidocaine injections impair acquisition of a place task and facilitate acquisition of a response task in rats. *Behav. Brain Res.* 144, 19–24. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(03\)00063-9](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(03)00063-9)
- Charmandari, E., Tsigos, C., Chrousos, G., 2005.** Endocrinology of the stress response. *Annu. Rev. Physiol.* 67, 259–284. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816>
- Charness, G., Gneezy, U., 2012.** Strong Evidence for Gender Differences in Risk Taking. *J. Econ. Behav. Organ.* 83, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.jebo.2011.06.007>
- Chen, J., Kelz, M.B., Hope, B.T., Nakabeppu, Y., Nestler, E.J., 1997.** Chronic fos-related antigens: Stable variants of  $\Delta$ FosB induced in brain by chronic treatments. *J. Neurosci.* 17, 4933–4941. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-13-04933.1997>

- Chen, Y.P., Wang, C., Xu, J.P., 2019.** Chronic unpredictable mild stress induced depression-like behaviours and glutamate-glutamine cycling dysfunctions in both blood and brain of mice. *Pharm. Biol.* 57, 280–286. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1598445>
- Chong, T.T.J., Apps, M., Giehl, K., Silence, A., Grima, L.L., Husain, M., 2017.** Neurocomputational mechanisms underlying subjective valuation of effort costs. *PLOS Biol.* 15, e1002598. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002598>
- Chowdhury, T.G., Wallin-Miller, K.G., Rear, A.A., Park, J., Diaz, V., Simon, N.W., Moghaddam, B., 2019.** Sex differences in reward- and punishment-guided actions. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 19, 1404–1417. <https://doi.org/10.3758/s13415-019-00736-w>
- Clark, L., Manes, F., Antoun, N., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., 2003.** The contributions of lesion laterality and lesion volume to decision-making impairment following frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 41, 1474–1483. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(03\)00081-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(03)00081-2)
- Clark, L., Roiser, J.P., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., 2009.** Disrupted ‘reflection’ impulsivity in cannabis users but not current or former ecstasy users. *J. Psychopharmacol.* 23, 14–22. <https://doi.org/10.1177/0269881108089587>
- Cohen, R.A., Kaplan, R.F., Moser, D.J., Jenkins, M.A., Wilkinson, H., 1999.** Impairments of attention after cingulotomy. *Neurology* 53, 819–819. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.4.819>
- Cole, B.J., Robbins, T.W., 1989.** Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi on performance of a 5-choice serial reaction time task in rats: Implications for theories of selective attention and arousal. *Behav. Brain Res.* 33, 165–179. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(89\)80048-8](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(89)80048-8)
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., Van der Linden, M., 2006.** Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience* 139, 209–221. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.05.035>
- Compton, D.M., 2004.** Behavior strategy learning in rat: effects of lesions of the dorsal

- striatum or dorsal hippocampus. *Behav. Processes* 67, 335–342.  
<https://doi.org/10.1016/j.beproc.2004.06.002>
- Corr, P.J., 2013.** Approach and avoidance behaviour: Multiple systems and their interactions. *Emot. Rev.* 5, 285–290. <https://doi.org/10.1177/1754073913477507>
- COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021.** Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 398, 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Craig, A.D., 2009.** How do you feel - now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 59–70. <https://doi.org/10.1038/nrn2555>
- Cross, C.P., Copping, L.T., Campbell, A., 2011.** Sex differences in impulsivity: A meta-analysis. *Psychol. Bull.* 137, 97–130. <https://doi.org/10.1037/a0021591>
- Croxson, P.L., Walton, M.E., O'Reilly, J.X., Behrens, T.E.J., Rushworth, M.F.S., 2009.** Effort-Based Cost–Benefit Valuation and the Human Brain. *J. Neurosci.* 29, 4531–4541. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4515-08.2009>
- Dajani, D.R., Uddin, L.Q., 2015.** Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends Neurosci.* 38, 571–578. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.07.003>
- Dalla, C., Antoniou, K., Drossopoulou, G., Xagoraris, M., Kokras, N., Sfikakis, A., Papadopoulou-Daifoti, Z., 2005.** Chronic mild stress impact: Are females more vulnerable? *Neuroscience* 135, 703–714. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.068>
- Dalla, C., Pitychoutis, P.M., Kokras, N., Papadopoulou-Daifoti, Z., 2010.** Sex Differences in Response to Stress and Expression of Depressive-Like Behaviours in the Rat, in: *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*. pp. 97–118. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2010\\_94](https://doi.org/10.1007/7854_2010_94)
- Dalley, J.W., Everitt, B.J., Robbins, T.W., 2011.** Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control. *Neuron* 69, 680–694. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>

- Dalley, J.W., Fryer, T.D., Brichard, L., Robinson, E.S.J., Theobald, D.E.H., Lääne, K., Peña, Y., Murphy, E.R., Shah, Y., Probst, K., Abakumova, I., Aigbirhio, F.I., Richards, H.K., Hong, Y., Baron, J.C., Everitt, B.J., Robbins, T.W., 2007.** Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* (80-. ). 315, 1267–1270. <https://doi.org/10.1126/science.1137073>
- Dalley, J.W., Robbins, T.W., 2017.** Fractionating impulsivity: Neuropsychiatric implications. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 158–171. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.8>
- Dalley, J.W., Theobald, D.E., Eagle, D.M., Passetti, F., Robbins, T.W., 2002.** Deficits in impulse control associated with tonically-elevated serotonergic function in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 26, 716–728. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00412-2](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00412-2)
- Dalton, G.L., Wang, N.Y., Phillips, A.G., Floresco, S.B., 2016.** Multifaceted contributions by different regions of the orbitofrontal and medial prefrontal cortex to probabilistic reversal learning. *J. Neurosci.* 36, 1996–2006. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3366-15.2016>
- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A.M., Damasio, A.R., 1994.** The return of Phineas Gage: Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* (80-. ). 264, 1102–1105. <https://doi.org/10.1126/science.8178168>
- Dang, M.T., Yokoi, F., Yin, H.H., Lovinger, D.M., Wang, Y., Li, Y., 2006.** Disrupted motor learning and long-term synaptic plasticity in mice lacking NMDAR1 in the striatum. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103, 15254–15259. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601758103>
- Daniel, M.L., Cocker, P.J., Lacoste, J., Mar, A.C., Houeto, J.L., Belin-Rauscent, A., Belin, D., 2017.** The anterior insula bidirectionally modulates cost-benefit decision-making on a rodent gambling task. *Eur. J. Neurosci.* 46, 2620–2628. <https://doi.org/10.1111/ejn.13689>
- Darcet, F., Gardier, A., Gaillard, R., David, D., Guilloux, J.-P., 2016.** Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. A Translational Review in Animal Models of the Disease. *Pharmaceuticals* 9, 9. <https://doi.org/10.3390/ph9010009>

- Darcet, F., Mendez-David, I., Tritschler, L., Gardier, A.M., Guilloux, J.-P., David, D.J., 2014.** Learning and memory impairments in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00136>
- Daruna, J.H., Barnes, P.A., 1993.** A neurodevelopmental view of impulsivity., in: *The Impulsive Client: Theory, Research, and Treatment*. American Psychological Association, Washington, pp. 23–37. <https://doi.org/10.1037/10500-002>
- Daskalakis, N.P., Meijer, O.C., de Kloet, E.R., 2022.** Mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor work alone and together in cell-type-specific manner: Implications for resilience prediction and targeted therapy. *Neurobiol. Stress* 18, 100455. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2022.100455>
- David, D.J., Samuels, B.A., Rainer, Q., Wang, J.-W., Marsteller, D., Mendez, I., Drew, M., Craig, D.A., Guiard, B.P., Guilloux, J.-P., Artymyshyn, R.P., Gardier, A.M., Gerald, C., Antonijevic, I.A., Leonardo, E.D., Hen, R., 2009.** Neurogenesis-Dependent and -Independent Effects of Fluoxetine in an Animal Model of Anxiety/Depression. *Neuron* 62, 479–493. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.04.017>
- Davis, M.T., Holmes, S.E., Pietrzak, R.H., Esterlis, I., 2017.** Neurobiology of Chronic Stress-Related Psychiatric Disorders: Evidence from Molecular Imaging Studies. *Chronic Stress* 1. <https://doi.org/10.1177/2470547017710916>
- De Groot, K., Thurik, R., 2018.** Disentangling risk and uncertainty: When risk-taking measures are not about risk. *Front. Psychol.* 9, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02194>
- de Kloet, E.R., Joëls, M., 2024.** The cortisol switch between vulnerability and resilience. *Mol. Psychiatry* 29, 20–34. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01934-8>
- de Kloet, E.R., Joëls, M., 2017.** Brain mineralocorticoid receptor function in control of salt balance and stress-adaptation. *Physiol. Behav.* 178, 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.12.045>
- De Kloet, E.R., Joëls, M., Holsboer, F., 2005.** Stress and the brain: From adaptation to disease.

Nat. Rev. Neurosci. 6, 463–475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>

**de Kloet, E.R., Meijer, O.C., de Nicola, A.F., de Rijk, R.H., Joëls, M., 2018.** Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation. *Front. Neuroendocrinol.* 49, 124–145. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.003>

**de Kloet, E.R., Molendijk, M.L., 2021.** Floating Rodents and Stress-Coping Neurobiology. *Biol. Psychiatry* 90, e19–e21. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.04.003>

**de Kloet, E.R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., Joëls, M., 1998.** Brain Corticosteroid Receptor Balance in Health and Disease\*. *Endocr. Rev.* 19, 269–301. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0331>

**Deakin, J., Aitken, M., Robbins, T., Sahakian, B.J., 2004.** Risk taking during decision-making in normal volunteers changes with age. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 10, 590–598. <https://doi.org/10.1017/S1355617704104104>

**Del Carlo, A., Benvenuti, M., Fornaro, M., Toni, C., Rizzato, S., Swann, A.C., Dell’Osso, L., Perugi, G., 2012.** Different measures of impulsivity in patients with anxiety disorders: A case control study. *Psychiatry Res.* 197, 231–236. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.09.020>

**Denny, W.B., Valentine, D.L., Reynolds, P.D., Smith, D.F., Scammell, J.G., 2000.** Squirrel monkey immunophilin FKBP51 is a potent inhibitor of glucocorticoid receptor binding. *Endocrinology* 141, 4107–4113. <https://doi.org/10.1210/endo.141.11.7785>

**Desrochers, T.M., Amemori, K. ichi, Graybiel, A.M., 2015.** Habit Learning by Naive Macaques Is Marked by Response Sharpening of Striatal Neurons Representing the Cost and Outcome of Acquired Action Sequences. *Neuron* 87, 853–868. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.019>

**Devan, B.D., White, N.M., 1999.** Parallel information processing in the dorsal striatum: Relation to hippocampal function. *J. Neurosci.* 19, 2789–2798. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-07-02789.1999>

- Dexter, T.D., Roberts, B.Z., Ayoub, S.M., Noback, M., Barnes, S.A., Young, J.W., 2024.** Cross-species translational paradigms for assessing positive valence system as defined by the RDoC matrix. *J. Neurochem.* 1–47. <https://doi.org/10.1111/jnc.16243>
- Diamond, D.M., Bennett, M.C., Fleshner, M., Rose, G.M., 1992.** Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus* 2, 421–430. <https://doi.org/10.1002/hipo.450020409>
- Dias-Ferreira, E., Sousa, J.C., Melo, I., Morgado, P., Mesquita, A.R., Cerqueira, J.J., Costa, R.M., Sousa, N., 2009.** Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science* (80-. ). 325, 621–625. <https://doi.org/10.1126/science.1171203>
- Dickinson, A., Balleine, B.W., 1993.** Actions and responses: The dual psychology of behaviour. Spatial representation: Problems in philosophy and psychology, in: *Spatial Representation: Problems in Philosophy and Psychology*. Blackwell Publishing, Malden, pp. 277–293.
- Dickman, S.J., 1990.** Functional and dysfunctional impulsivity: Personality and cognitive correlates. *J. Pers. Soc. Psychol.* 58, 95–102. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.58.1.95>
- Diergaarde, L., Pattij, T., Poortvliet, I., Hogenboom, F., de Vries, W., Schoffelmeer, A.N.M., De Vries, T.J., 2008.** Impulsive Choice and Impulsive Action Predict Vulnerability to Distinct Stages of Nicotine Seeking in Rats. *Biol. Psychiatry* 63, 301–308. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.07.011>
- Dieterich, A., Srivastava, P., Sharif, A., Stech, K., Floeder, J., Yohn, S.E., Samuels, B.A., 2019.** Chronic corticosterone administration induces negative valence and impairs positive valence behaviors in mice. *Transl. Psychiatry* 9, 337. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0674-4>
- Doya, K., 2008.** Modulators of decision making. *Nat. Neurosci.* 11, 410–416. <https://doi.org/10.1038/nn2077>
- Droste, S.K., De Groote, L., Lightman, S.L., Reul, J.M.H.M., Linthorst, A.C.E., 2009.** The

ultradian and circadian rhythms of free corticosterone in the brain are not affected by gender: An in vivo microdialysis study in wistar rats. *J. Neuroendocrinol.* 21, 132–140. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01811.x>

**Dudek, K.A., Dion-Albert, L., Kaufmann, F.N., Tuck, E., Lebel, M., Menard, C., 2021.** Neurobiology of resilience in depression: immune and vascular insights from human and animal studies. *Eur. J. Neurosci.* 53, 183–221. <https://doi.org/10.1111/ejn.14547>

**Dugré, J.R., Giguère, C.É., Du Sert, O.P., Potvin, S., Dumais, A., 2019.** The psychometric properties of a short UPPS-P impulsive behavior scale among psychiatric patients evaluated in an emergency setting. *Front. Psychiatry* 10, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00139>

**Duma, D., Collins, J.B., Chou, J.W., Cidlowski, J.A., 2010.** Sexually dimorphic actions of glucocorticoids provide a link to inflammatory diseases with gender differences in prevalence. *Sci. Signal.* 3, 1–11. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2001077>

**Dunčko, R., Kiss, A., Škultétyová, I., Rusnák, M., Ježová, D., 2001.** Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in response to chronic mild stress rise in male but not in female rats while tyrosine hydroxylase mRNA levels decrease in both sexes. *Psychoneuroendocrinology* 26, 77–89. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(00\)00040-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(00)00040-8)

**Dunn, B.D., Dalgleish, T., Lawrence, A.D., 2006.** The somatic marker hypothesis: A critical evaluation. *Neurosci. Biobehav. Rev., The Limbic Brain: Structure and Function* 30, 239–271. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.07.001>

**Durieux, P.F., Bearzatto, B., Guiducci, S., Buch, T., Waisman, A., Zoli, M., Schiffmann, S.N., de Kerchove d'Exaerde, A., 2009.** D2R striatopallidal neurons inhibit both locomotor and drug reward processes. *Nat. Neurosci.* 12, 393–395. <https://doi.org/10.1038/nn.2286>

**Eliwa, H., Brizard, B., Le Guisquet, A.M., Hen, R., Belzung, C., Surget, A., 2021.** Adult neurogenesis augmentation attenuates anhedonia and HPA axis dysregulation in a mouse model of chronic stress and depression. *Psychoneuroendocrinology* 124, 105097. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105097>

- Elliott, R., Deakin, B., 2005.** Role of the Orbitofrontal Cortex in Reinforcement Processing and Inhibitory Control: Evidence from functional magnetic resonance imaging Studies in Healthy Human Subjects. *Int. Rev. Neurobiol.* 65, 89–116. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(04\)65004-5](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(04)65004-5)
- Ellis, B.J., Figueredo, A.J., Brumbach, B.H., Schlomer, G.L., 2009.** Fundamental dimensions of environmental risk: The impact of harsh versus unpredictable environments on the evolution and development of life history strategies, *Human Nature*. <https://doi.org/10.1007/s12110-009-9063-7>
- Eshel, N., Roiser, J.P., 2010.** Reward and punishment processing in depression. *Biol. Psychiatry* 68, 118–124. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.027>
- Eslinger, P.J., Damasio, A.R., 1985.** Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. *Neurology* 35, 1731–1741. <https://doi.org/10.1212/wnl.35.12.1731>
- Evenden, J.L., 1999.** Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)*. 146, 348–361. <https://doi.org/10.1007/PL00005481>
- Eysenck, S.B.G., Pearson, P.R., Easting, G., Allsopp, J.F., 1985.** Age norms for impulsiveness, venturesomeness and empathy in adults. *Pers. Individ. Dif.* 6, 613–619. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(85\)90011-X](https://doi.org/10.1016/0191-8869(85)90011-X)
- Farhan, M., Ikram, H., Kanwal, S., Haleem, D.J., 2014.** Unpredictable chronic mild stress induced behavioral deficits: A comparative study in male and female rats. *Pak. J. Pharm. Sci.* 27, 879–884.
- Fellows, L.K., Farah, M.J., 2005.** Different underlying impairments in decision-making following ventromedial and dorsolateral frontal lobe damage in humans. *Cereb. Cortex* 15, 58–63. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh108>
- Ferrari, A.J., Charlson, F.J., Norman, R.E., Patten, S.B., Freedman, G., Murray, C.J.L., Vos, T., Whiteford, H.A., 2013.** Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Med.* 10.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>

**Figueiredo, H.F., Ulrich-Lai, Y.M., Choi, D.C., Herman, J.P., 2007.** Estrogen potentiates adrenocortical responses to stress in female rats. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 292, 1–40. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00102.2006>

**Fineberg, N.A., Chamberlain, S.R., Goudriaan, A.E., Stein, D.J., Vanderschuren, L.J.M.J., Gillan, C.M., Shekar, S., Gorwood, P.A.P.M., Voon, V., Morein-Zamir, S., Denys, D., Sahakian, B.J., Moeller, F.G., Robbins, T.W., Potenza, M.N., 2014.** New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectr.* 19, 69–89. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000801>

**Fitoussi, A., Renault, P., Le Moine, C., Coutureau, E., Cador, M., Dellu-Hagedorn, F., 2018.** Inter-individual differences in decision-making, flexible and goal-directed behaviors: novel insights within the prefronto-striatal networks. *Brain Struct. Funct.* 223, 897–912. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1530-z>

**Flavell, S.W., Gogolla, N., Lovett-Barron, M., Zelikowsky, M., 2022.** The emergence and influence of internal states. *Neuron* 110, 2545–2570. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.04.030>

**Floresco, S.B., Montes, D.R., Tse, M.M.T., van Holstein, M., 2018.** Differential contributions of nucleus accumbens subregions to cue-guided risk/reward decision making and implementation of conditional rules. *J. Neurosci.* 38, 1901–1914. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3191-17.2018>

**Foti, D., Carlson, J.M., Sauder, C.L., Proudfit, G.H., 2014.** Reward dysfunction in major depression: Multimodal neuroimaging evidence for refining the melancholic phenotype. *Neuroimage* 101, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.058>

**Francois, M., Delgado, I.C., Shargorodsky, N., Leu, C.S., Zeltser, L., 2022.** Assessing the effects of stress on feeding behaviors in laboratory mice. *Elife* 11. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.70271>

**Franklin, K.B.J., Paxinos, G., 2008.** The mouse brain in stereotaxic coordinates, 3. ed. ed.

- Fresno, V., Parkes, S.L., Faugère, A.L., Coutureau, E., Wolff, M., 2019.** A thalamocortical circuit for updating action-outcome associations. *Elife* 8, e46187. <https://doi.org/10.7554/eLife.46187>
- Frey, R., Pedroni, A., Mata, R., Rieskamp, J., Hertwig, R., 2017.** Risk preference shares the psychometric structure of major psychological traits. *Sci. Adv.* 3, 1–13. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1701381>
- Friston, K., 2023.** Computational psychiatry: from synapses to sentience. *Mol. Psychiatry* 28, 256–268. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01743-z>
- Gadberry, T.M., Goodman, J., Packard, M.G., 2022.** Chronic corticosterone administration in adolescence enhances dorsolateral striatum-dependent learning in adulthood. *Front. Behav. Neurosci.* 16, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.970304>
- Gaëlle, D., Nadia, H., Thomas, P., Vincent, D., Jean-Louis, G., Catherine, B., Nicole, M., Daniel, B., 2019.** Sustained corticosterone rise in the prefrontal cortex is a key factor for chronic stress-induced working memory deficits in mice. *Neurobiol. Stress* 10, 100161. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100161>
- Gala, R.R., Westphal, U., 1965.** Corticosteroid-binding globulin in the rat: studies on the sex difference. *Endocrinology* 77, 841–851. <https://doi.org/10.1210/endo-77-5-841>
- Gardner, M., Steinberg, L., 2005.** Peer influence on risk taking, risk preference, and risky decision making in adolescence and adulthood: An experimental study. *Dev. Psychol.* 41, 625–635. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.41.4.625>
- Geerts, J.P., Chersi, F., Stachenfeld, K.L., Burgess, N., 2020.** A general model of hippocampal and dorsal striatal learning and decision making. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 117, 31427–31437. <https://doi.org/10.1073/pnas.2007981117>
- Georgiou, P., Zanos, P., Bhat, S., Tracy, J.K., Merchanthaler, I.J., McCarthy, M.M., Gould, T.D., 2018.** Dopamine and stress system modulation of sex differences in decision making. *Neuropsychopharmacology* 43, 313–324. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.161>

- Georgiou, P., Zanos, P., Jenne, C.E., Gould, T.D., 2019.** Sex-specific involvement of estrogen receptors in behavioral responses to stress and psychomotor activation. *Front. Psychiatry* 10, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00081>
- Ghods-Sharifi, S., St. Onge, J.R., Floresco, S.B., 2009.** Fundamental Contribution by the Basolateral Amygdala to Different Forms of Decision Making. *J. Neurosci.* 29, 5251–5259. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0315-09.2009>
- Gillespie, C.F., Nemeroff, C.B., 2005.** Hypercortisolemia and depression. *Psychosom. Med.* 67, 28–30. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000163456.22154.d2>
- Giuliano, C., Belin, D., Everitt, B.J., 2019.** Compulsive alcohol seeking results from a failure to disengage dorsolateral striatal control over behavior. *J. Neurosci.* 39, 1744–1754. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2615-18.2018>
- Giustiniani, J., Joucla, C., Bennabi, D., Nicolier, M., Chabin, T., Masse, C., Trojak, B., Vandell, P., Haffen, E., Gabriel, D., 2019.** Behavioral and Electrophysiological Arguments in Favor of a Relationship between Impulsivity, Risk-Taking, and Success on the Iowa Gambling Task. *Brain Sci.* 9, 248. <https://doi.org/10.3390/brainsci9100248>
- Gjerstad, J.K., Lightman, S.L., Spiga, F., 2018.** Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress* 21, 403–416. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1470238>
- Goel, N., Workman, J.L., Lee, T.T., Innala, L., Viau, V., 2014.** Sex differences in the HPA axis. *Compr. Physiol.* 4, 1121–1155. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130054>
- Gomez, R.G., Posener, J.A., Keller, J., DeBattista, C., Solvason, B., Schatzberg, A.F., 2009.** Effects of major depression diagnosis and cortisol levels on indices of neurocognitive function. *Psychoneuroendocrinology* 34, 1012–1018. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.017>
- Goodman, J., 2021.** Place vs. Response Learning: History, Controversy, and Neurobiology. *Front. Behav. Neurosci.* 14, 1–26. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.598570>
- Goodman, J., Leong, K.C., Packard, M.G., 2015.** Glucocorticoid enhancement of dorsolateral

striatum-dependent habit memory requires concurrent noradrenergic activity. *Neuroscience* 311, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.10.014>

**Gordon, A.L., Patterson, T.K., Knowlton, B.J., 2020.** Early-life stress is associated with a preponderance of habitual responding in a novel instrumental avoidance learning paradigm. *Neurobiol. Learn. Mem.* 175, 107316. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107316>

**Gourley, S.L., Kiraly, D.D., Howell, J.L., Olausson, P., Taylor, J.R., 2008.** Acute Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Restores Motivational and Forced Swim Performance After Corticosterone. *Biol. Psychiatry* 64, 884–890. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.016>

**Gourley, S.L., Swanson, A.M., Jacobs, A.M., Howell, J.L., Mo, M., DiLeone, R.J., Koleske, A.J., Taylor, J.R., 2012.** Action control is mediated by prefrontal BDNF and glucocorticoid receptor binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 20714–20719. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208342109>

**Gourley, S.L., Taylor, J.R., 2009a.** Recapitulation and Reversal of a Persistent Depression-like Syndrome in Rodents. *Curr. Protoc. Neurosci.* 49, Unit 9.32. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0932s49>

**Gourley, S.L., Taylor, J.R., 2009b.** Recapitulation and Reversal of a Persistent Depression-like Syndrome in Rodents. *Curr. Protoc. Neurosci.* 49, 9.32.1-9.32.11. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0932s49>

**Graham, B.M., Milad, M.R., 2013.** Blockade of Estrogen by Hormonal Contraceptives Impairs Fear Extinction in Female Rats and Women. *Biol. Psychiatry* 73, 371–378. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.09.018>

**Gray, J.A., 1984.** The Neuropsychology of Anxiety, in: Pawlik, K. (Ed.), *Fortschritte Der Experimentalpsychologie: Hamburger Mittagsvorlesungen 1983*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 52–71. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-69631-2\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-642-69631-2_5)

- Greco, B., Carli, M., 2006.** Reduced attention and increased impulsivity in mice lacking NPY Y2 receptors: Relation to anxiolytic-like phenotype. *Behav. Brain Res.* 169, 325–334. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.02.002>
- Griffiths, K.R., Morris, R.W., Balleine, B.W., 2014.** Translational studies of goal-directed action as a framework for classifying deficits across psychiatric disorders. *Front. Syst. Neurosci.* 8, 1–16. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00101>
- Grippe, A.J., Sullivan, N.R., Damjanoska, K.J., Crane, J.W., Carrasco, G.A., Shi, J., Chen, Z., Garcia, F., Muma, N.A., Van De Kar, L.D., 2005.** Chronic mild stress induces behavioral and physiological changes, and may alter serotonin 1A receptor function, in male and cycling female rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 179, 769–780. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2103-4>
- Guenzel, F.M., Wolf, O.T., Schwabe, L., 2014.** Glucocorticoids boost stimulus-response memory formation in humans. *Psychoneuroendocrinology* 45, 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.02.015>
- Guenzel, F.M., Wolf, O.T., Schwabe, L., 2013.** Stress disrupts response memory retrieval. *Psychoneuroendocrinology* 38, 1460–1465. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.12.010>
- Guillaume, S., Jollant, F., Jaussent, I., Lawrence, N., Malafosse, A., Courtet, P., 2009.** Somatic markers and explicit knowledge are both involved in decision-making. *Neuropsychologia* 47, 2120–2124. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.003>
- Guilloux, J.P., Seney, M., Edgar, N., Sibille, E., 2011.** Integrated behavioral z-scoring increases the sensitivity and reliability of behavioral phenotyping in mice: Relevance to emotionality and sex. *J. Neurosci. Methods* 197, 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.01.019>
- Handa, R.J., Burgess, L.H., Kerr, J.E., O'keefe, J.A., 1994.** Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Horm. Behav.* <https://doi.org/10.1006/hbeh.1994.1044>

- Harlé, G., Lalonde, R., Fonte, C., Ropars, A., Fripiat, J.P., Strazielle, C., 2017.** Repeated corticosterone injections in adult mice alter stress hormonal receptor expression in the cerebellum and motor coordination without affecting spatial learning. *Behav. Brain Res.* 326, 121–131. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.02.035>
- Harlow, J.M., 1993.** Recovery from the passage of an iron bar through the head. *Hist. Psychiatry* 4, 274–281. <https://doi.org/10.1177/0957154X9300401407>
- Harro, J., 2023.** Animal Models of Mood and Anxiety Disorders: The Pursuit of Standardization and Recognition of the Complex Neurobiology of Human Mental Health, in: Harro, J. (Ed.), *Psychiatric Vulnerability, Mood, and Anxiety Disorders: Tests and Models in Mice and Rats*. Springer US, New York, NY, pp. 1–7. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2748-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2748-8_1)
- Hart, G., Bradfield, L.A., Fok, S.Y., Chieng, B., Balleine, B.W., 2018.** The Bilateral Prefronto-striatal Pathway Is Necessary for Learning New Goal-Directed Actions. *Curr. Biol.* 28, 2218-2229.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.05.028>
- Hatzinger, M., Brand, S., Perren, S., von Wyl, A., von Klitzing, K., Holsboer-Trachsler, E., 2007.** Hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) activity in kindergarten children: Importance of gender and associations with behavioral/emotional difficulties. *J. Psychiatr. Res.* 41, 861–870. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.07.012>
- Hauke, J., Kossowski, T., 2011.** Comparison of values of pearson's and spearman's correlation coefficients on the same sets of data. *Quaest. Geogr.* 30, 87–93. <https://doi.org/10.2478/v10117-011-0021-1>
- Havik, M., Jakobson, A., Tamm, M., Paaver, M., Konstabel, K., Uusberg, A., Allik, J., Ööpik, V., Kreegipuu, K., 2012.** Links between self-reported and laboratory behavioral impulsivity. *Scand. J. Psychol.* 53, 216–223. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2012.00942.x>
- Hayslett-Mccall, K.L., Bernard, T.J., 2002.** Attachment, masculinity, and self-control: A theory of male crime rates. *Theor. Criminol.* 6, 5–33. <https://doi.org/10.1177/136248060200600101>

- Heck, A.L., Handa, R.J., 2019.** Sex differences in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis' response to stress: an important role for gonadal hormones. *Neuropsychopharmacology* 44, 45–58. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0167-9>
- Hernandez, C.M., Orsini, C., Wheeler, A.R., Eyck, T.W.T., Betzhold, S.M., Labiste, C.C., Wright, N.G., Setlow, B., Bizon, J.L., 2020.** Testicular hormones mediate robust sex differences in impulsive choice in rats. *Elife* 9, 1–21. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.58604>
- Hill, M.N., Hellemans, K.G.C., Verma, P., Gorzalka, B.B., Weinberg, J., 2012.** Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 2085–2117. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.001>
- Hinkelmann, K., Moritz, S., Botzenhardt, J., Riedesel, K., Wiedemann, K., Kellner, M., Otte, C., 2009.** Cognitive Impairment in Major Depression: Association with Salivary Cortisol. *Biol. Psychiatry* 66, 879–885. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.06.023>
- Hodes, G.E., Brookshire, B.R., Hill-Smith, T.E., Teegarden, S.L., Berton, O., Lucki, I., 2012.** Strain differences in the effects of chronic corticosterone exposure in the hippocampus. *Neuroscience* 222, 269–280. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.06.017>
- Holloway, A.L., Schaid, M.D., Lerner, T.N., 2023.** Chronically dysregulated corticosterone impairs dopaminergic transmission in the dorsomedial striatum by sex-divergent mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 48, 1328–1337. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01551-1>
- Holownia, A., Mroz, R.M., Kolodziejczyk, A., Chyczewska, E., Braszko, J.J., 2009.** Increased FKBP51 in induced sputum cells of chronic obstructive pulmonary disease patients after therapy. *Eur. J. Med. Res.* 14, 108. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-14-S4-108>
- Hopko, D.R., Lejuez, C.W., Daughters, S.B., Aclin, W.M., Osborne, A., Simmons, B.L., Strong, D.R., 2006.** Construct validity of the balloon analogue risk task (BART): Relationship with MDMA use by inner-city drug users in residential treatment. *J. Psychopathol. Behav. Assess.* 28, 95–101. <https://doi.org/10.1007/s10862-006-7487-5>
- Horovitz, O., Tsoory, M.M., Yovell, Y., Richter-Levin, G., 2014.** A rat model of pre-puberty

(Juvenile) stress-induced predisposition to stress-related disorders: Sex similarities and sex differences in effects and symptoms. *World J. Biol. Psychiatry* 15, 36–48. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.745604>

**Hultman, C., Tjernström, N., Vadlin, S., Rehn, M., Nilsson, K.W., Roman, E., Åslund, C., 2022.** Exploring decision-making strategies in the Iowa gambling task and rat gambling task. *Front. Behav. Neurosci.* 16. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.964348>

**Husain, M., Roiser, J.P., 2018.** Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nat. Rev. Neurosci.* 19, 470–484. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0029-9>

**Huzard, D., Vouros, A., Monari, S., Astori, S., Vasilaki, E., Sandi, C., 2020.** Constitutive differences in glucocorticoid responsiveness are related to divergent spatial information processing abilities. *Stress* 23, 37–49. <https://doi.org/10.1080/10253890.2019.1625885>

**Islas-Preciado, D., Wainwright, S.R., Sniegocki, J., Lieblich, S.E., Yagi, S., Floresco, S.B., Galea, L.A.M., 2020.** Risk-based decision making in rats: Modulation by sex and amphetamine. *Horm. Behav.* 125, 104815. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2020.104815>

**Italia, M., Forastieri, C., Longaretti, A., Battaglioli, E., Rusconi, F., 2020.** Rationale, relevance, and limits of stress-induced psychopathology in rodents as models for psychiatry research: An introductory overview. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms21207455>

**Jackson, M.G., Robinson, E.S.J., 2022.** The importance of a multidimensional approach to the preclinical study of major depressive disorder and apathy. *Emerg. Top. Life Sci.* 6, 479–489. <https://doi.org/10.1042/ETLS20220004>

**Jenni, N.L., Li, Y.T., Floresco, S.B., 2021.** Medial orbitofrontal cortex dopamine D1/D2 receptors differentially modulate distinct forms of probabilistic decision-making. *Neuropsychopharmacology* 46, 1240–1251. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00931-1>

**Jentsch, J.D., Woods, J.A., Groman, S.M., Seu, E., 2010.** Behavioral characteristics and neural mechanisms mediating performance in a rodent version of the balloon analog risk task.

- Neuropsychopharmacology 35, 1797–1806. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.47>
- Jiang, C.-L.L., Liu, L., Tasker, J.G., 2014.** Why do we need nongenomic glucocorticoid mechanisms $\alpha$ . *Front. Neuroendocrinol.* 35, 72–75. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.09.005>
- Joëls, M., 2006.** Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends Pharmacol. Sci.* 27, 244–250. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.03.007>
- Joëls, M., Baram, T.Z., 2009.** The neuro-symphony of stress. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 459–466. <https://doi.org/10.1038/nrn2632>
- Joëls, M., Pu, Z., Wiegert, O., Oitzl, M.S., Krugers, H.J., 2006.** Learning under stress: how does it work? *Trends Cogn. Sci.* 10, 152–158. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.02.002>
- Jolles, J.W., Boogert, N.J., van den Bos, R., 2015.** Sex differences in risk-taking and associative learning in rats. *R. Soc. Open Sci.* 2. <https://doi.org/10.1098/rsos.150485>
- Jupp, B., Caprioli, D., Saigal, N., Reverte, I., Shrestha, S., Cumming, P., Everitt, B.J., Robbins, T.W., Dalley, J.W., 2013.** Dopaminergic and GABA-ergic markers of impulsivity in rats: Evidence for anatomical localisation in ventral striatum and prefrontal cortex. *Eur. J. Neurosci.* 37, 1519–1528. <https://doi.org/10.1111/ejn.12146>
- Juster, R.P., Bizik, G., Picard, M., Arsenault-Lapierre, G., Sindi, S., Trepanier, L., Marin, M.F., Wan, N., Sekerovic, Z., Lord, C., Fiocco, A.J., Plusquellec, P., McEwen, B.S., Lupien, S.J., 2011.** A transdisciplinary perspective of chronic stress in relation to psychopathology throughout life span development. *Dev. Psychopathol.* 23, 725–776. <https://doi.org/10.1017/S0954579411000289>
- Kagan, J., 1966.** The generality and dynamics of conceptual tempo. *J. Abnorm. Psychol.* 71, 17–24.
- Kalueff, A. V., Tuohimaa, P., 2004.** Experimental modeling of anxiety and depression. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 64, 439–448.
- Kalynchuk, L.E., Gregus, A., Boudreau, D., Perrot-Sinal, T.S., 2004.** Corticosterone increases

depression-like behavior, with some effects on predator odor-induced defensive behavior, in male and female rats. *Behav. Neurosci.* 118, 1365–1377. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.6.1365>

**Karatsoreos, I.N., Bhagat, S.M., Bowles, N.P., Weil, Z.M., Pfaff, D.W., McEwen, B.S., 2010.** Endocrine and physiological changes in response to chronic corticosterone: A potential model of the metabolic syndrome in mouse. *Endocrinology* 151, 2117–2127. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1436>

**Kendler, K.S., Karkowski, L.M., Prescott, C.A., 1999.** Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am. J. Psychiatry* 156, 837–841. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.6.837>

**Keren, H., O’Callaghan, G., Vidal-Ribas, P., Buzzell, G.A., Brotman, M.A., Leibenluft, E., Pan, P.M., Meffert, L., Kaiser, A., Wolke, S., Pine, D.S., Stringaris, A., 2018.** Reward processing in depression: A conceptual and meta-analytic review across fMRI and EEG studies. *Am. J. Psychiatry* 175, 1111–1120. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101124>

**Kermorgant, M., Ben Salem, J., Iacovoni, J.S., Calise, D., Dahan, L., Guiard, B.P., Lopez, S., Lairez, O., Lasbories, A., Nasr, N., Pavy Le-Traon, A., Beaudry, F., Senard, J.M., Arvanitis, D.N., 2021.** Cardiac sensory afferents modulate susceptibility to anxio-depressive behaviour in a mouse model of chronic heart failure. *Acta Physiol.* 231, 1–22. <https://doi.org/10.1111/apha.13601>

**Kessler, R.C., 1997.** THE EFFECTS OF STRESSFUL LIFE EVENTS ON DEPRESSION. *Annu. Rev. Psychol.* 48, 191–214. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.191>

**Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., Walters, E.E., 2005.** Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 593–602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>

**Kessler, R.C., Sampson, N.A., Berglund, P., Gruber, M.J., Al-Hamzawi, A., Andrade, L., Bunting, B., Demyttenaere, K., Florescu, S., De Girolamo, G., Gureje, O., He, Y., Hu, C., Huang, Y., Karam, E., Kovess-Masfety, V., Lee, S., Levinson, D., Medina Mora, M.E.,**

- Moskalewicz, J., Nakamura, Y., Navarro-Mateu, F., Browne, M.A.O., Piazza, M., Posada-Villa, J., Slade, T., Ten Have, M., Torres, Y., Vilagut, G., Xavier, M., Zarkov, Z., Shahly, V., Wilcox, M.A., 2015.** Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 24, 210–226. <https://doi.org/10.1017/S2045796015000189>
- Khani, A., Rainer, G., 2016.** Neural and neurochemical basis of reinforcement-guided decision making. *J. Neurophysiol.* 116, 724–741. <https://doi.org/10.1152/jn.01113.2015>
- Killcross, S., Coutureau, E., 2003.** Coordination of actions and habits in the medial prefrontal cortex of rats. *Cereb. Cortex* 13, 400–408. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.4.400>
- Kim, A.Y., Oh, C., Im, H.J., Baek, H.M., 2020.** Enhanced bidirectional connectivity of the subthalamo-pallidal pathway in 6-OHDA-mouse model of Parkinson's disease revealed by probabilistic tractography of diffusion-weighted MRI at 9.4T. *Exp. Neurobiol.* 29, 80–92. <https://doi.org/10.5607/en.2020.29.1.80>
- Kim, J., Lee, S., Fang, Y.Y., Shin, A., Park, S., Hashikawa, K., Bhat, S., Kim, D., Sohn, J.W., Lin, D., Suh, G.S.B., 2019.** Rapid, biphasic CRF neuronal responses encode positive and negative valence. *Nat. Neurosci.* 22, 576–585. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0342-2>
- Kira, S., Safaai, H., Morcos, A.S., Panzeri, S., Harvey, C.D., 2023.** A distributed and efficient population code of mixed selectivity neurons for flexible navigation decisions. *Nat. Commun.* 14. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37804-2>
- Kirschbaum, C., Wolf, O., May, M., Wippich, W., Hellhammer, D., 1996.** Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci.* 58, 1475–1483. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(96\)00118-X](https://doi.org/10.1016/0024-3205(96)00118-X)
- Kitay, J.I., 1961.** Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat. *Endocrinology* 68, 818–824. <https://doi.org/10.1210/endo-68-5-818>
- Kodric-Brown Astrid, H. Brown James, 1987.** Anisogamy, sexual selection, and the evolution

and maintenance of sex. *Evol. Ecol.* 1, 95–105.

**Kokras, N., Krokida, S., Varoudaki, T.Z., Dalla, C., 2021.** Do corticosterone levels predict female depressive-like behavior in rodents? *J. Neurosci. Res.* 99, 324–331. <https://doi.org/10.1002/jnr.24686>

**Koot, S., Koukou, M., Baars, A., Hesseling, P., van't Klooster, J., Joëls, M., van den Bos, R., 2014.** Corticosterone and decision-making in male Wistar rats: The effect of corticosterone application in the infralimbic and orbitofrontal cortex. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00127>

**Kringelbach, M.L., 2005.** The human orbitofrontal cortex: Linking reward to hedonic experience. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 691–702. <https://doi.org/10.1038/nrn1747>

**Kritzer, M.F., Creutz, L.M., 2008.** Region and Sex Differences in Constituent Dopamine Neurons and Immunoreactivity for Intracellular Estrogen and Androgen Receptors in Mesocortical Projections in Rats. *J. Neurosci.* 28, 9525–9535. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2637-08.2008>

**Kroon, J., Pereira, A.M., Meijer, O.C., 2020.** Glucocorticoid Sexual Dimorphism in Metabolism: Dissecting the Role of Sex Hormones. *Trends Endocrinol. Metab.* 31, 357–367. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.010>

**Kudielka, B.M., Kirschbaum, C., 2005.** Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol. Psychol.* 69, 113–132. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.11.009>

**Kurath, J., Mata, R., 2018.** Individual differences in risk taking and endogeneous levels of testosterone, estradiol, and cortisol: A systematic literature search and three independent meta-analyses. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 90, 428–446. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.003>

**Labonté, B., Engmann, O., Purushothaman, I., Menard, C., Wang, J., Tan, C., Scarpa, J.R., Moy, G., Loh, Y.E., Cahill, M., Lorsch, Z.S., Hamilton, P.J., Calipari, E.S., Hodes, G.E., Issler, O., Kronman, H., Pfau, M., Obradovic, A.L.J., Dong, Y., Neve, R.L., Russo, S., Kasarskis, A., Tamminga, C., Mechawar, N., Turecki, G., Zhang, B., Shen, L., Nestler, E.J.,**

- 2017.** Sex-specific transcriptional signatures in human depression. *Nat. Med.* 23, 1102–1111. <https://doi.org/10.1038/nm.4386>
- Landfield, P.W., Baskin, R.K., Pitler, T.A., 1981.** Brain Aging Correlates: Retardation by Hormonal-Pharmacological Treatments. *Science* (80- ). 214, 581–584. <https://doi.org/10.1126/science.6270791>
- Landfield, P.W., Waymire, J.C., Lynch, G., 1978.** Hippocampal Aging and Adrenocorticoids: Quantitative Correlations. *Science* (80- ). 202, 1098–1102. <https://doi.org/10.1126/science.715460>
- Lapp, H.E., Champagne, F.A., 2023.** Rodent Models for Studying the Impact of Variation in Early Life Mother–Infant Interactions on Mood and Anxiety, in: Harro, J. (Ed.), *Psychiatric Vulnerability, Mood, and Anxiety Disorders: Tests and Models in Mice and Rats*. Springer US, New York, NY, pp. 309–328. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2748-8\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2748-8_15)
- Larkin, J.D., Jenni, N.L., Floresco, S.B., 2016.** Modulation of risk/reward decision making by dopaminergic transmission within the basolateral amygdala. *Psychopharmacology (Berl)*. 233, 121–136. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4094-8>
- Le Dantec, Y., Hache, G., Guilloux, J.P., Guiard, B.P., David, D.J., Adrien, J., Escourrou, P., 2014.** NREM sleep hypersomnia and reduced sleep/wake continuity in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression based on chronic corticosterone administration. *Neuroscience* 274, 357–368. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.05.050>
- Le Merrer, J., Rezai, X., Scherrer, G., Becker, J.A.J., Kieffer, B.L., 2013.** Impaired Hippocampus-Dependent and Facilitated Striatum-Dependent Behaviors in Mice Lacking the Delta Opioid Receptor. *Neuropsychopharmacology* 38, 1050–1059. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.1>
- Lee, T.M.C., Chan, C.C.H., Leung, A.W.S., Fox, P.T., Gao, J.H., 2009.** Sex-related differences in neural activity during risk taking: An fMRI study. *Cereb. Cortex* 19, 1303–1312. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn172>
- Lejuez, C.W., Aklin, W.M., Jones, H.A., Strong, D.R., Richards, J.B., Kahler, C.W., Read, J.P.,**

- 2003a.** The Balloon Analogue Risk Task (BART) differentiates smokers and nonsmokers. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 11, 26–33. <https://doi.org/10.1037/1064-1297.11.1.26>
- Lejuez, C.W., Aklin, W.M., Zvolensky, M.J., Pedulla, C.M., 2003b.** Evaluation of the Balloon Analogue Risk Task (BART) as a predictor of adolescent real-world risk-taking behaviours. *J. Adolesc.* 26, 475–479. [https://doi.org/10.1016/S0140-1971\(03\)00036-8](https://doi.org/10.1016/S0140-1971(03)00036-8)
- Lejuez, C.W., Richards, J.B., Read, J.P., Kahler, C.W., Ramsey, S.E., Stuart, G.L., Strong, D.R., Brown, R.A., 2002.** Evaluation of a behavioral measure of risk taking: The balloon analogue risk task (BART). *J. Exp. Psychol. Appl.* 8, 75–84. <https://doi.org/10.1037/1076-898X.8.2.75>
- Lejuez, C.W., Simmons, B.L., Aklin, W.M., Daughters, S.B., Dvir, S., 2004.** Risk-taking propensity and risky sexual behavior of individuals in residential substance use treatment. *Addict. Behav.* 29, 1643–1647. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.02.035>
- Liang, B., Zhang, L., Zhang, Y., Werner, C.T., Beacher, N.J., Denman, A.J., Li, Y., Chen, R., Gerfen, C.R., Barbera, G., Lin, D.-T., 2022.** Striatal direct pathway neurons play leading roles in accelerating rotarod motor skill learning. *iScience* 25, 104245. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104245>
- Lighthall, N.R., Mather, M., Gorlick, M.A., 2009.** Acute stress increases sex differences in risk seeking in the Balloon Analogue Risk Task. *PLoS One* 4. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006002>
- Liley, A.E., Gabriel, D.B.K., Sable, H.J., Simon, N.W., 2019.** Sex differences and effects of predictive cues on delayed punishment discounting. *eNeuro* 6, 1–10. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0225-19.2019>
- Lim, G.Y., Tam, W.W., Lu, Y., Ho, C.S., Zhang, M.W., Ho, R.C., 2018.** Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Sci. Rep.* 8, 2861. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21243-x>
- Liu, Z., Zhou, J., Li, Y., Hu, F., Lu, Y., Ma, M., Feng, Q., Zhang, J., Wang, D., Zeng, J., Bao, J.,**

- Kim, J.Y., Chen, Z.F., ElMestikawy, S., Luo, M., 2014.** Dorsal raphe neurons signal reward through 5-HT and glutamate. *Neuron* 81, 1360–1374. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.010>
- Livermore, J.J.A., Klaassen, F.H., Bramson, B., Hulsman, A.M., Meijer, S.W., Held, L., Klumpers, F., de Voogd, L.D., Roelofs, K., 2021.** Approach-Avoidance Decisions Under Threat: The Role of Autonomic Psychophysiological States. *Front. Neurosci.* 15, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.621517>
- Logan, G.D., 1994.** On the ability to inhibit thought and action: A users' guide to the stop signal paradigm., in: *Inhibitory Processes in Attention, Memory, and Language*. Academic Press, San Diego, CA, US, pp. 189–239.
- Lombion-Pouthier, S., Vandiel, P., Nezelof, S., Haffen, E., Millot, J.L., 2006.** Odor perception in patients with mood disorders. *J. Affect. Disord.* 90, 187–191. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.11.012>
- Loos, M., Van Der Sluis, S., Bochdanovits, Z., Van Zutphen, I.J., Pattij, T., Stiedl, O., Smit, A.B., Spijker, S., 2009.** Activity and impulsive action are controlled by different genetic and environmental factors. *Genes, Brain Behav.* 8, 817–828. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2009.00528.x>
- Lorsch, Z.S., Loh, Y.H.E., Purushothaman, I., Walker, D.M., Parise, E.M., Salery, M., Cahill, M.E., Hodes, G.E., Pfau, M.L., Kronman, H., Hamilton, P.J., Issler, O., Labonté, B., Symonds, A.E., Zucker, M., Zhang, T.Y., Meaney, M.J., Russo, S.J., Shen, L., Bagot, R.C., Nestler, E.J., 2018.** Estrogen receptor  $\alpha$  drives pro-resilient transcription in mouse models of depression. *Nat. Commun.* 9. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03567-4>
- Lovinger, D.M., 2010.** Roles of Neurotransmitters in the Dorsal Striatum. *Neuropharmacology* 58, 951–961. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.01.008>. Neurotransmitter
- Lucassen, P.J., Pruessner, J., Sousa, N., Almeida, O.F.X., Van Dam, A.M., Rajkowska, G., Swaab, D.F., Czéh, B., 2014.** Neuropathology of stress. *Acta Neuropathol.* 127, 109–135. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1223-5>

- Luine, V., Gomez, J., Beck, K., Bowman, R., 2017.** Sex differences in chronic stress effects on cognition in rodents. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 152, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2016.08.005>
- Lupien, S.J., Gillin, C.J., Hauger, R.L., 1999.** Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: A dose–response study in humans. *Behav. Neurosci.* 113, 420–430. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.113.3.420>
- Lupien, S.J., Lecours, A., Lussier, I., Schwartz, G., Nair, N., Meaney, M., 1994.** Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *J. Neurosci.* 14, 2893–2903. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-05-02893.1994>
- Lupien, S.J., Lecours, A., Schwartz, G., Sharma, S., Hauger, R.L., Meaney, M.J., Nair, N.P.V., 1996.** Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: Evidence for subgroups. *Neurobiol. Aging* 17, 95–105. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)02005-5](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)02005-5)
- Lupien, S.J., Wilkinson, C.W., Brière, S., Ménard, C., Ng Ying Kin, N.M.K., Nair, N.P.V., 2002a.** The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology* 27, 401–416. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(01\)00061-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00061-0)
- Lupien, S.J., Wilkinson, C.W., Brière, S., Ng Ying Kin, N.M.K., Meaney, M.J., Nair, N.P. V., 2002b.** Acute Modulation of Aged Human Memory by Pharmacological Manipulation of Glucocorticoids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 3798–3807. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8760>
- Maeng, L.Y., Milad, M.R., 2015.** Sex differences in anxiety disorders: Interactions between fear, stress, and gonadal hormones. *Horm. Behav.* 76, 106–117. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.04.002>
- Maia, T. V., McClelland, J.L., 2004.** A reexamination of the evidence for the somatic marker hypothesis: What participants really know in the Iowa gambling task. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 16075–16080. <https://doi.org/10.1073/pnas.0406666101>

- Manes, F., Sahakian, B., Clark, L., Rogers, R., Antoun, N., Aitken, M., Robbins, T., 2002.** Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain* 125, 624–639. <https://doi.org/10.1093/brain/awf049>
- Mar, A.C., Walker, A.L.J., Theobald, D.E., Eagle, D.M., Robbins, T.W., 2011.** Dissociable effects of lesions to orbitofrontal cortex subregions on impulsive choice in the rat. *J. Neurosci.* 31, 6398–6404. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6620-10.2011>
- Marin, M.F., Lord, C., Andrews, J., Juster, R.P., Sindi, S., Arsenault-Lapierre, G., Fiocco, A.J., Lupien, S.J., 2011.** Chronic stress, cognitive functioning and mental health. *Neurobiol. Learn. Mem.* 96, 583–595. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.02.016>
- Marks, W., Fournier, N.M., Kalynchuk, L.E., 2009.** Repeated exposure to corticosterone increases depression-like behavior in two different versions of the forced swim test without altering nonspecific locomotor activity or muscle strength. *Physiol. Behav.* 98, 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.04.014>
- Martin, E.I., Ressler, K.J., Binder, E., Nemeroff, C.B., 2009.** The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *Psychiatr. Clin. North Am.* 32, 549–575. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.05.004>
- Mathews, I.Z., Wilton, A., Styles, A., McCormick, C.M., 2008.** Increased depressive behaviour in females and heightened corticosterone release in males to swim stress after adolescent social stress in rats. *Behav. Brain Res.* 190, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.02.004>
- Matsuoka, Y., Furuyashiki, T., Yamada, K., Nagai, T., Bito, H., Tanaka, Y., Kitaoka, S., Ushikubi, F., Nabeshima, T., Narumiya, S., 2005.** Prostaglandin E receptor EP1 controls impulsive behavior under stress. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102, 16066–16071. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504908102>
- McArthur, R., Borsini, F., 2006.** Animal models of depression in drug discovery: A historical perspective. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 84, 436–452. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.06.005>

- McCarthy, M.M., Arnold, A.P., Ball, G.F., Blaustein, J.D., de Vries, G.J., 2012.** Sex differences in the brain: The not so inconvenient truth. *J. Neurosci.* 32, 2241–2247. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5372-11.2012>
- McCormick, C.M., Linkroum, W., Sallinen, B.J., Miller, N.W., 2002.** Peripheral and central sex steroids have differential effects on the HPA axis of male and female rats. *Stress* 5, 235–247. <https://doi.org/10.1080/1025389021000061165>
- McEwen, B.S., 2017.** Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress* 1, 247054701769232. <https://doi.org/10.1177/2470547017692328>
- McEwen, B.S., 2007.** Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiol. Rev.* 87, 873–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- McEwen, B.S., 2004.** Protection and damage from acute and chronic stress: Allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1032, 1–7. <https://doi.org/10.1196/annals.1314.001>
- McEwen, B.S., Akil, H., 2020.** Revisiting the stress concept: Implications for affective disorders. *J. Neurosci.* 40, 12–21. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019>
- McKinney, W.T., Bunney, W.E., 1969.** Animal Model of Depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 21, 240. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1969.01740200112015>
- McNaughton, N., Corr, P.J., 2014.** Approach, avoidance, and their conflict: The problem of anchoring. *Front. Syst. Neurosci.* 8, 2010–2013. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00124>
- Meier, J.K., Staresina, B.P., Schwabe, L., 2022.** Stress diminishes outcome but enhances response representations during instrumental learning. *Elife* 11, 1–25. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.67517>
- Mekiri, M., Gardier, A.M., David, D.J., Guilloux, J.-P., 2017.** Chronic corticosterone administration effects on behavioral emotionality in female c57bl6 mice. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 25, 94–104. <https://doi.org/10.1037/pha0000112>

- Melia, K.R., Ryabinin, A.E., Schroeder, R., Bloom, F.E., Wilson, M.C., 1994.** Induction and habituation of immediate early gene expression in rat brain by acute and repeated restraint stress. *J. Neurosci.* 14, 5929–5938. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.14-10-05929.1994>
- Melton, T.H., Croarkin, P.E., Strawn, J.R., McClintock, S.M., 2016.** Comorbid Anxiety and Depressive Symptoms in Children and Adolescents. *J. Psychiatr. Pract.* 22, 84–98. <https://doi.org/10.1097/pra.0000000000000132>
- Ménard, C., Hodes, G.E., Russo, S.J., 2016.** Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience* 321, 138–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.053>
- Middei, S., Geracitano, R., Caprioli, A., Mercuri, N., Ammassari-Teule, M., 2004.** Preserved fronto-striatal plasticity and enhanced procedural learning in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease overexpressing mutant hAPP<sup>swe</sup>. *Learn. Mem.* 11, 447–452. <https://doi.org/10.1101/lm.80604>
- Mineka, S., Vrshek-Schallhorn, S., 2014.** Comorbidity of unipolar depressive and anxiety disorders., in: *Handbook of Depression*, 3rd Ed. The Guilford Press, New York, NY, US, pp. 84–102. <https://doi.org/10.1097/00005053-200301000-00022>
- Mischel, W., Underwood, B., 1974.** Instrumental Ideation in Delay of Gratification. *Child Dev.* 45, 1083. <https://doi.org/10.2307/1128098>
- Mitchell, J.A., Hall, G., 1988.** Caudate-Putamen Lesions in the Rat May Impair or Potentiate Maze Learning Depending upon Availability of Stimulus Cues and Relevance of Response Cues. *Q. J. Exp. Psychol. Sect. B* 40, 243–258. <https://doi.org/10.1080/14640748808402322>
- Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A., Wager, T.D., 2000.** The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex 'Frontal Lobe' Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cogn. Psychol.* 41, 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>

- Miyazaki, K.W., Miyazaki, K., Tanaka, K.F., Yamanaka, A., Takahashi, A., Tabuchi, S., Doya, K., 2014.** Optogenetic activation of dorsal raphe serotonin neurons enhances patience for future rewards. *Curr. Biol.* 24, 2033–2040. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.07.041>
- Mizoguchi, K., Yuzurihara, M., Ishige, A., Sasaki, H., Tabira, T., 2002.** Chronic stress impairs rotarod performance in rats: Implications for depressive state. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 71, 79–84. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00636-0](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00636-0)
- Mogil, J.S., Chanda, M.L., 2005.** The case for the inclusion of female subjects in basic science studies of pain. *Pain* 117, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.06.020>
- Mohr, P.N.C., Biele, G., Heekeren, H.R., 2010.** Neural processing of risk. *J. Neurosci.* 30, 6613–6619. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0003-10.2010>
- Moisan, M.-P., 2021.** Sexual Dimorphism in Glucocorticoid Stress Response. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 3139. <https://doi.org/10.3390/ijms22063139>
- Moisan, M.-P., 2013.** CBG: a cortisol reservoir rather than a transporter. *Nat. Rev. Endocrinol.* 9, 78–78. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.134-c1>
- Molendijk, M.L., de Kloet, E.R., 2022.** Forced swim stressor: Trends in usage and mechanistic consideration. *Eur. J. Neurosci.* 55, 2813–2831. <https://doi.org/10.1111/ejn.15139>
- Monteiro, S., Roque, S., de Sá-Calçada, D., Sousa, N., Correia-Neves, M., Cerqueira, J.J., 2015.** An efficient chronic unpredictable stress protocol to induce stress-related responses in C57BL/6 mice. *Front. Psychiatry* 6, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2015.00006>
- Morgan, J.K., Olino, T.M., McMakin, D.L., Ryan, N.D., Forbes, E.E., 2013.** Neural response to reward as a predictor of increases in depressive symptoms in adolescence. *Neurobiol. Dis.* 52, 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.039>
- Mouri, A., Hoshino, Y., Narusawa, S., Ikegami, K., Mizoguchi, H., Murata, Y., Yoshimura, T., Nabeshima, T., 2014.** Thyrotropin receptor knockout changes monoaminergic neuronal system and produces methylphenidate-sensitive emotional and cognitive dysfunction. *Psychoneuroendocrinology* 48, 147–161. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.05.021>

- Moustafa, A.A., Tindle, R., Frydecka, D., Misiak, B., 2017.** Impulsivity and its relationship with anxiety, depression and stress. *Compr. Psychiatry* 74, 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.01.013>
- Murakami, Y., Imamura, Y., Saito, K., Sakai, D., Motyama, J., 2019.** Altered kynurenine pathway metabolites in a mouse model of human attention-deficit hyperactivity/autism spectrum disorders: A potential new biological diagnostic marker. *Sci. Rep.* 9, 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49781-y>
- Murray, F., Smith, D.W., Hutson, P.H., 2008.** Chronic low dose corticosterone exposure decreased hippocampal cell proliferation, volume and induced anxiety and depression like behaviours in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 583, 115–127. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.01.014>
- Nautiyal, K.M., Tanaka, K.F., Barr, M.M., Tritschler, L., Le Dantec, Y., David, D.J., Gardier, A.M., Blanco, C., Hen, R., Ahmari, S.E., 2015.** Distinct Circuits Underlie the Effects of 5-HT<sub>1B</sub> Receptors on Aggression and Impulsivity. *Neuron* 86, 813–826. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.041>
- Nestler, E.J., 2015.**  $\Delta$ FosB: A transcriptional regulator of stress and antidepressant responses. *Eur. J. Pharmacol.* 753, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.034>
- Nestler, E.J., Barrot, M., DiLeone, R.J., Eisch, A.J., Gold, S.J., Monteggia, L.M., 2002.** Neurobiology of depression. *Neuron* 34, 13–25. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00653-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00653-0)
- Nestler, E.J., Hyman, S.E., 2010.** Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat. Neurosci.* 13, 1161–1169. <https://doi.org/10.1038/nn.2647>
- Newcomer, J.W., Craft, S., Hershey, T., Askins, K., Bardgett, M.E., 1994.** Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *J. Neurosci.* 14, 2047–2053. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.14-04-02047.1994>
- Newcomer, J.W., Selke, G., Melson, A.K., Hershey, T., Craft, S., Richards, K., Alderson, A.L., 1999.** Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level

- cortisol treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 527–533.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.6.527>
- Nigg, J.T., 2017.** Annual Research Review: On the relations among self-regulation, self-control, executive functioning, effortful control, cognitive control, impulsivity, risk-taking, and inhibition for developmental psychopathology. *J. Child Psychol. Psychiatry* 58, 361–383.  
<https://doi.org/10.1111/jcpp.12675>
- Nollet, M., Guisquet, A. Le, Belzung, C., 2013.** Models of Depression: Unpredictable Chronic Mild Stress in Mice. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 61, 1–17.  
<https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0565s61>
- O’Hare, J.K., Ade, K.K., Sukharnikova, T., Van Hooser, S.D., Palmeri, M.L., Yin, H.H., Calakos, N., 2016.** Pathway-Specific Striatal Substrates for Habitual Behavior. *Neuron* 89, 472–479. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.032>
- O’Leary, O.F., Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2015.** Faster, better, stronger: Towards new antidepressant therapeutic strategies. *Eur. J. Pharmacol.* 753, 32–50.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.046>
- Okuda, S., Roozendaal, B., McGaugh, J.L., 2004.** Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 853–858. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307803100>
- Olausson, P., Kiraly, D.D., Gourley, S.L., Taylor, J.R., 2013.** Persistent effects of prior chronic exposure to corticosterone on reward-related learning and motivation in rodents. *Psychopharmacology (Berl)*. 225, 569–577. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2844-4>
- Orsini, C.A., Blaes, S.L., Hernandez, C.M., Betzhold, S.M., Perera, H., Wheeler, A.R., Ten Eyck, T.W., Garman, T.S., Bizon, J.L., Setlow, B., 2021.** Regulation of risky decision making by gonadal hormones in males and females. *Neuropsychopharmacology* 46, 603–613.  
<https://doi.org/10.1038/s41386-020-00827-0>
- Orsini, C.A., Brown, T.E., Hodges, T.E., Alonso-Caraballo, Y., Winstanley, C.A., Becker, J.B., 2022a.** Neural Mechanisms Mediating Sex Differences in Motivation for Reward:

Cognitive Bias, Food, Gambling, and Drugs of Abuse. *J. Neurosci.* 42, 8477–8487.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1378-22.2022>

**Orsini, C.A., Hernandez, C.M., Bizon, J.L., Setlow, B., 2019.** Deconstructing value-based decision making via temporally selective manipulation of neural activity: Insights from rodent models. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 19, 459–476.  
<https://doi.org/10.3758/s13415-018-00649-0>

**Orsini, C.A., Heshmati, S.C., Garman, T.S., Wall, S.C., Bizon, J.L., Setlow, B., 2018.** Contributions of medial prefrontal cortex to decision making involving risk of punishment. *Neuropharmacology* 139, 205–216.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.07.018>

**Orsini, C.A., Moorman, D.E., Young, J.W., Setlow, B., Floresco, S.B., 2015a.** Neural mechanisms regulating different forms of risk-related decision-making: Insights from animal models. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, Proceedings of the 2014 annual meeting of the International Behavioral Neuroscience Society 58, 147–167.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.009>

**Orsini, C.A., Trotta, R.T., Bizon, J.L., Setlow, B., 2015b.** Dissociable Roles for the Basolateral Amygdala and Orbitofrontal Cortex in Decision-Making under Risk of Punishment. *J. Neurosci.* 35, 1368–1379. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3586-14.2015>

**Orsini, C.A., Truckenbrod, L.M., Wheeler, A.-R., 2022b.** Regulation of sex differences in risk-based decision making by gonadal hormones: Insights from rodent models. *Behav. Processes* 200, 104663. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2022.104663>

**Orsini, C.A., Willis, M.L., Gilbert, R.J., Bizon, J.L., Setlow, B., 2016.** Sex differences in a rat model of risky decision making. *Behav. Neurosci.* 130, 50–61.  
<https://doi.org/10.1037/bne0000111>

**Oyola, M.G., Handa, R.J., 2017.** Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress* 20, 476–494.  
<https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>

- Packard, M.G., 2009.** Exhumed from thought: Basal ganglia and response learning in the plus-maze. *Behav. Brain Res.* 199, 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.12.013>
- Packard, M.G., Goodman, J., 2013.** Factors that influence the relative use of multiple memory systems. *Hippocampus* 23, 1044–1052. <https://doi.org/10.1002/hipo.22178>
- Packard, M.G., Hirsh, R., White, N.M., 1989.** Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: Evidence for multiple memory systems. *J. Neurosci.* 9, 1465–1472. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.09-05-01465.1989>
- Packard, M.G., McGaugh, J.L., 1996.** Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 65, 65–72. <https://doi.org/10.1006/nlme.1996.0007>
- Palumbo, M.C., Dominguez, S., Dong, H., 2020.** Sex differences in hypothalamic–pituitary–adrenal axis regulation after chronic unpredictable stress. *Brain Behav.* 10, 1–10. <https://doi.org/10.1002/brb3.1586>
- Pan, P.M., Sato, J.R., Salum, G.A., Rohde, L.A., Gadelha, A., Zugman, A., Mari, J., Jackowski, A., Picon, F., Miguel, E.C., Pine, D.S., Leibenluft, E., Bressan, R.A., Stringaris, A., 2017.** Ventral striatum functional connectivity as a predictor of adolescent depressive disorder in a longitudinal community-based sample. *Am. J. Psychiatry* 174, 1112–1119. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040430>
- Panksepp, J., 2011.** Cross-Species affective neuroscience decoding of the primal affective experiences of humans and related animals. *PLoS One* 6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021236>
- Panksepp, J., 1982.** Archaeology of mind. *Behav. Brain Sci.* 5, 449–467. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00013054>
- Parkes, S.L., Balleine, B.W., 2013.** Incentive memory: Evidence the basolateral amygdala encodes and the insular cortex retrieves outcome values to guide choice between goal-directed actions. *J. Neurosci.* 33, 8753–8763. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5071-12.2013>

- Parkes, S.L., Ravassard, P.M., Cerpa, J.C., Wolff, M., Ferreira, G., Coutureau, E., 2018.** Insular and ventrolateral orbitofrontal cortices differentially contribute to goal-directed behavior in rodents. *Cereb. Cortex* 28, 2313–2325. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx132>
- Patchev, V.K., Shoaib, M., Holsboer, F., Almeida, O.F.X., 1994.** The neurosteroid tetrahydroprogesterone counteracts corticotropin-releasing hormone-induced anxiety and alters the release and gene expression of corticotropin-releasing hormone in the rat hypothalamus. *Neuroscience* 62, 265–271. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90330-1](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90330-1)
- Patrick, C.J., Curtin, J.J., Tellegen, A., 2002.** Development and validation of a brief form of the Multidimensional Personality Questionnaire. *Psychol. Assess.* 14, 150–163. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.14.2.150>
- Patterson, T.K., Craske, M.G., Knowlton, B.J., 2019.** Enhanced avoidance habits in relation to history of early-life stress. *Front. Psychol.* 10, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01876>
- Patterson, T.K., Craske, M.G., Knowlton, B.J., 2013.** The effect of early-life stress on memory systems supporting instrumental behavior. *Hippocampus* 23, 1025–1034. <https://doi.org/10.1002/hipo.22174>
- Patton, J.H., Stanford, M.S., Barratt, E.S., 1995.** Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *J. Clin. Psychol.* 51, 768–774. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199511\)51:6<768::AID-JCLP2270510607>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::AID-JCLP2270510607>3.0.CO;2-1)
- Pavlidis, C., McEwen, B.S., 1999.** Effects of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors on long-term potentiation in the CA3 hippocampal field. *Brain Res.* 851, 204–214. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02188-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02188-5)
- Pavlidis, P., Kokras, N., Dalla, C., 2023.** Sex Differences in Depression and Anxiety, in: Gibson, C., Galea, L.A.M. (Eds.), *Sex Differences in Brain Function and Dysfunction*. Springer International Publishing, Cham, pp. 103–132. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2022\\_375](https://doi.org/10.1007/7854_2022_375)

- Peak, J.N., Turner, K.M., Burne, T.H.J., 2015.** The effect of developmental vitamin D deficiency in male and female Sprague-Dawley rats on decision-making using a rodent gambling task. *Physiol. Behav.* 138, 319–324. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.09.007>
- Peanlikhit, T., Van Waes, V., Pedron, S., Risold, P.Y., Haffen, E., Etiévant, A., Monnin, J., 2017.** The antidepressant-like effect of tDCS in mice: A behavioral and neurobiological characterization. *Brain Stimul.* 10, 748–756. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.03.012>
- Pellman, B.A., Schuessler, B.P., Tellakat, M., Kim, J.J., 2017.** Sexually dimorphic risk mitigation strategies in rats. *eNeuro* 4, 1–11. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0288-16.2017>
- Pérez, P., 2011.** Glucocorticoid receptors, epidermal homeostasis and hair follicle differentiation. *Dermatoendocrinol.* 3, 166–174. <https://doi.org/10.4161/derm.15332>
- Perrotti, L.I., Hadeishi, Y., Ulery, P.G., Barrot, M., Monteggia, L., Duman, R.S., Nestler, E.J., 2004.** Induction of  $\Delta$ FosB in reward-related brain structures after chronic stress. *J. Neurosci.* 24, 10594–10602. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2542-04.2004>
- Pfaff, D.W., Volkow, N.D., Rubenstein, J.L., 2022.** Neuroscience in the 21st Century, Neuroscience in the 21st Century. Springer International Publishing, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-88832-9>
- Phelps, E.A., 2006.** Emotion and cognition: Insights from studies of the human amygdala. *Annu. Rev. Psychol.* 57, 27–53. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.56.091103.070234>
- Piantadosi, P.T., Halladay, L.R., Radke, A.K., Holmes, A., 2021.** Advances in understanding meso-cortico-limbic-striatal systems mediating risky reward seeking. *J. Neurochem.* 157, 1547–1571. <https://doi.org/10.1111/jnc.15342>
- Pittaras, E., Callebert, J., Chennaoui, M., Rabat, A., Granon, S., 2016.** Individual behavioral and neurochemical markers of unadapted decision-making processes in healthy inbred mice. *Brain Struct. Funct.* 221, 4615–4629. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1192-2>
- Pohl, J., Olmstead, M.C., Wynne-Edwards, K.E., Harkness, K., Menard, J.L., 2007.** Repeated Exposure to Stress Across the Childhood-Adolescent Period Alters Rats' Anxiety- and

- Depression-Like Behaviors in Adulthood: The Importance of Stressor Type and Gender. *Behav. Neurosci.* 121, 462–474. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.121.3.462>
- Poldrack, R.A., Packard, M.G., 2003.** Competition among multiple memory systems: Converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia* 41, 245–251. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00157-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00157-4)
- Porges, S.W., 2011.** The polyvagal theory: Neurophysiological foundations of emotions, attachment, communication, and self-regulation (Norton series on interpersonal neurobiology). WW Norton & Company.
- Porsolt, R.D., Anton, G., Blavet, N., Jalfre, M., 1978.** Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur. J. Pharmacol.* 47, 379–391. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8)
- Pugh, C.R., Tremblay, D., Fleshner, M., Rudy, J.W., 1997.** A selective role for corticosterone in contextual-fear conditioning. *Behav. Neurosci.* 111, 503–511. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.111.3.503>
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A.S., White, L., Coquery, J.M., Tajeddine, N., Gailly, P., 2019.** *Neurosciences*, 6ème édit. ed, NEUROSCIENCES & COGNITION. De Boeck supérieur.
- Quilty, L.C., Mehra, P., Toneatto, T., Bagby, M., 2010.** Impulsivity and pathological gambling across depressive versus bipolar disorders. *Int. Gambl. Stud.* 10, 81–90. <https://doi.org/10.1080/14459791003749307>
- Quirarte, G.L., De La Teja, I.S.L., Casillas, M., Serafín, N., Prado-Alcalá, R.A., Roozendaal, B., 2009.** Corticosterone infused into the dorsal striatum selectively enhances memory consolidation of cued water-maze training. *Learn. Mem.* 16, 586–589. <https://doi.org/10.1101/lm.1493609>
- Rainer, Q., Xia, L., Guilloux, J.P., Gabriel, C., Mocaër, E., Hen, R., Enhamre, E., Gardier, A.M., David, D.J., 2012.** Beneficial behavioural and neurogenic effects of agomelatine in a model of depression/anxiety. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 15, 321–335.

<https://doi.org/10.1017/S1461145711000356>

- Ramadan, B., Cabeza, L., Cramoisy, S., Houdayer, C., Andrieu, P., Millot, J.-L., Haffen, E., Risold, P.-Y., Peterschmitt, Y., 2022.** Beneficial effects of prolonged 2-phenylethyl alcohol inhalation on chronic distress-induced anxio-depressive-like phenotype in female mice. *Biomed. Pharmacother.* 151, 113100. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113100>
- Ramos, J.M.J., 2002.** Training method dramatically affects the acquisition of a place response in rats with neurotoxic lesions of the hippocampus. *Neurobiol. Learn. Mem.* 77, 109–118. <https://doi.org/10.1006/nlme.2000.3997>
- Rangel, A., Camerer, C., Montague, P.R., 2008.** A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 545–556. <https://doi.org/10.1038/nrn2357>
- Rauch, S.L., Wedig, M.M., Wright, C.I., Martis, B., McMullin, K.G., Shin, L.M., Cannistraro, P.A., Wilhelm, S., 2007.** Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Regional Brain Activation During Implicit Sequence Learning in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol. Psychiatry* 61, 330–336. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.12.012>
- Reul, J.M.H.M., de Kloet, E.R., 1985.** Two Receptor Systems for Corticosterone in Rat Brain: Microdistribution and Differential Occupation. *Endocrinology* 117, 2505–2511. <https://doi.org/10.1210/endo-117-6-2505>
- Reynolds, B., Ortengren, A., Richards, J.B., de Wit, H., 2006.** Dimensions of impulsive behavior: Personality and behavioral measures. *Pers. Individ. Dif.* 40, 305–315. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2005.03.024>
- Rezzani, R., Franco, C., Rodella, L.F., 2019.** Sex differences of brain and their implications for personalized therapy. *Pharmacol. Res.* 141, 429–442. <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1271-7>
- Riecher-Rössler, A., 2017.** Sex and gender differences in mental disorders. *The Lancet Psychiatry* 4, 8–9. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30348-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30348-0)
- Rivalan, M., Ahmed, S.H., Dellu-Hagedorn, F., 2009.** Risk-prone individuals prefer the wrong

- options on a rat version of the Iowa Gambling Task. *Biol. Psychiatry* 66, 743–749. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.008>
- Rivier, C., Vale, W., 1985.** Effects of corticotropin-releasing factor, neurohypophyseal peptides, and catecholamines on pituitary function. *Fed. Proc.* 44, 189–195.
- Robbins, T.W., 2002.** The 5-choice serial reaction time task: Behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology (Berl.)* 163, 362–380. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1154-7>
- Robbins, T.W., Dalley, J.W., 2017.** Dissecting impulsivity: Brain mechanisms and neuropsychiatric implications, in: *Nebraska Symposium on Motivation*. pp. 201–226. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-51721-6\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-51721-6_7)
- Robbins, T.W., Gillan, C.M., Smith, D.G., de Wit, S., Ersche, K.D., 2012.** Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: Towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn. Sci.* 16, 81–91. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.009>
- Roche, M., Kelly, J.P., 2023.** The Olfactory Bulbectomized Rodent Remains a Valuable Preclinical Model of Depression and Antidepressant Activity, in: Harro, J. (Ed.), *Psychiatric Vulnerability, Mood, and Anxiety Disorders: Tests and Models in Mice and Rats*. Springer US, New York, NY, pp. 43–69. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2748-8\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2748-8_4)
- Rodgers, A.B., Bale, T.L., 2015.** Germ Cell Origins of Posttraumatic Stress Disorder Risk: The Transgenerational Impact of Parental Stress Experience. *Biol. Psychiatry* 78, 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.018>
- Rodrigues, D., Jacinto, L., Falcão, M., Castro, A.C., Cruz, A., Santa, C., Manadas, B., Marques, F., Sousa, N., Monteiro, P., 2022.** Chronic stress causes striatal disinhibition mediated by SOM-interneurons in male mice. *Nat. Commun.* 13, 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35028-4>
- Rolls, E.T., 2004.** The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn.* 55, 11–29. [https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00277-X](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00277-X)
- Roosendaal, B., McEwen, B.S., Chattarji, S., 2009.** Stress, memory and the amygdala. *Nat. Rev.*

Neurosci. 10, 423–433. <https://doi.org/10.1038/nrn2651>

**Ruiz, D., Padmanabhan, V., Sargis, R.M., 2020.** Stress, sex, and sugar: Glucocorticoids and sex-steroid crosstalk in the sex-specific misprogramming of metabolism. *J. Endocr. Soc.* 4, 1–28. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa087>

**Rusu, S.I., Lankelma, J. V., Jackson, J.C., Van Mourik-Donga, L.A., Joëls, M., Pennartz, C.M.A., 2018.** Corticosterone impairs flexible adjustment of spatial navigation in an associative place-reward learning task. *Behav. Pharmacol.* 29, 351–364. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000370>

**Samuels, B.A., Hen, R., 2011.** Novelty-suppressed feeding in the mouse, in: Gould, T.D. (Ed.), *Neuromethods*. Humana Press, pp. 107–121. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-313-4\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-313-4_7)

**Sapolsky, R.M., Krey, L.C., McEwen, B.S., 1986.** The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr. Rev.* 7, 284–301. <https://doi.org/10.1210/edrv-7-3-284>

**Sari, Y., 2004.** Serotonin 1B receptors: From protein to physiological function and behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 28, 565–582. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.08.008>

**Schmidt, L.A., Fox, N.A., Goldberg, M.C., Smith, C.C., Schulkin, J., 1999.** Effects of acute prednisone administration on memory, attention and emotion in healthy human adults. *Psychoneuroendocrinology* 24, 461–483. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(99\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(99)00007-4)

**Schober, P., Schwarte, L.A., 2018.** Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. *Anesth. Analg.* 126, 1763–1768. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>

**Schroeder, J.P., Wingard, J.C., Packard, M.G., 2002.** Post-training reversible inactivation of hippocampus reveals interference between memory systems. *Hippocampus* 12, 280–284. <https://doi.org/10.1002/hipo.10024>

**Schwabe, L., 2024.** Memory Under Stress: From Adaptation to Disorder. *Biol. Psychiatry* 97,

339–348. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2024.06.005>

**Schwabe, L., 2013.** Stress and the engagement of multiple memory systems: Integration of animal and human studies. *Hippocampus* 23, 1035–1043. <https://doi.org/10.1002/hipo.22175>

**Schwabe, L., Höffken, O., Tegenthoff, M., Wolf, O.T., 2011.** Preventing the stress-induced shift from goal-directed to habit action with a  $\beta$ -adrenergic antagonist. *J. Neurosci.* 31, 17317–17325. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3304-11.2011>

**Schwabe, L., Oitzl, M.S., Richter, S., Schächinger, H., 2009.** Modulation of spatial and stimulus-response learning strategies by exogenous cortisol in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology* 34, 358–366. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.09.018>

**Schwabe, L., Tegenthoff, M., Höffken, O., Wolf, O.T., 2010.** Concurrent glucocorticoid and noradrenergic activity shifts instrumental behavior from goal-directed to habitual control. *J. Neurosci.* 30, 8190–8196. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0734-10.2010>

**Schwabe, L., Wolf, O.T., 2011.** Stress-induced modulation of instrumental behavior: From goal-directed to habitual control of action. *Behav. Brain Res.* 219, 321–328. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.12.038>

**Schwabe, L., Wolf, O.T., 2009.** Stress prompts habit behavior in humans. *J. Neurosci.* 29, 7191–7198. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0979-09.2009>

**Seale, J. V., Wood, S.A., Atkinson, H.C., Bate, E., Lightman, S.L., Ingram, C.D., Jessop, D.S., Harbuz, M.S., 2004.** Gonadectomy reverses the sexually divergent patterns of circadian and stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in male and female rats. *J. Neuroendocrinol.* 16, 516–524. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2004.01195.x>

**Selye, H., 1937.** Studies on adaptation. *Endocrinology* 21, 169–188. <https://doi.org/10.1210/endo-21-2-169>

**Selye, H., 1936.** A Syndrome produced by Diverse Noxious Agents. *Nature* 138, 32–32. <https://doi.org/10.1038/138032a0>

- Seney, M.L., Huo, Z., Cahill, K., French, L., Puralewski, R., Zhang, J., Logan, R.W., Tseng, G., Lewis, D.A., Sibille, E., 2018.** Opposite Molecular Signatures of Depression in Men and Women. *Biol. Psychiatry* 84, 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.017>
- Sequeira-Cordero, A., Salas-Bastos, A., Fornaguera, J., Brenes, J.C., 2019.** Behavioural characterisation of chronic unpredictable stress based on ethologically relevant paradigms in rats. *Sci. Rep.* 9, 1–21. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53624-1>
- Serrano, M., Tripodi, M., Caroni, P., 2022.** Strategy updating mediated by specific retrosplenial-parafascicular-basal ganglia networks. *Curr. Biol.* 32, 3477-3492.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.06.033>
- Seth, A.K., Friston, K.J., 2016.** Active interoceptive inference and the emotional brain. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 371. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0007>
- Seu, E., Lang, A., Rivera, R.J., Jentsch, J.D., 2009.** Inhibition of the norepinephrine transporter improves behavioral flexibility in rats and monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 202, 505–519. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1250-4>
- Shimamura, A.P., 2000.** The role of the prefrontal cortex in dynamic filtering. *Psychobiology* 28, 207–218. <https://doi.org/10.3758/BF03331979>
- Shoji, H., Maeda, Y., Miyakawa, T., 2024.** Chronic corticosterone exposure causes anxiety- and depression-related behaviors with altered gut microbial and brain metabolomic profiles in adult male C57BL/6J mice. *Mol. Brain* 17, 1–25. <https://doi.org/10.1186/s13041-024-01146-x>
- Siller-Pérez, C., Serafín, N., Prado-Alcalá, R.A., Roozendaal, B., Quirarte, G.L., 2017.** Glucocorticoid administration into the dorsolateral but not dorsomedial striatum accelerates the shift from a spatial toward procedural memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 141, 124–133. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.03.020>
- Silveira, K.M., Joca, S., 2023.** Learned Helplessness in Rodents, in: Harro, J. (Ed.), *Psychiatric Vulnerability, Mood, and Anxiety Disorders: Tests and Models in Mice and Rats*. Springer US, New York, NY, pp. 161–184. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2748-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2748-8_9)

- Silverman, I.W., 2003.** Gender Differences in Delay of Gratification: A Meta-Analysis. *Sex Roles* 49, 451–463. <https://doi.org/10.1023/A:1025872421115>
- Siopi, E., Denizet, M., Gabellec, M.-M., de Chaumont, F., Olivo-Marin, J.-C., Guilloux, J.-P., Lledo, P.-M., Lazarini, F., 2016.** Anxiety- and Depression-Like States Lead to Pronounced Olfactory Deficits and Impaired Adult Neurogenesis in Mice. *J. Neurosci.* 36, 518–531. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2817-15.2016>
- Skórzewska, A., Bidziński, A., Lehner, M., Turzyńska, D., Wisłowska-Stanek, A., Sobolewska, A., Szyndler, J., Maciejak, P., Taracha, E., Płaźnik, A., 2006.** The effects of acute and chronic administration of corticosterone on rat behavior in two models of fear responses, plasma corticosterone concentration, and c-Fos expression in the brain structures. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 85, 522–534. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.10.001>
- Smith, S.M., Vale, W.W., 2006.** The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin. Neurosci.* 8, 383–395. <https://doi.org/10.31887/dcns.2006.8.4/ssmith>
- Söderlund, J., Lindskog, M., 2018.** Relevance of rodent models of depression in clinical practice: Can we overcome the obstacles in translational neuropsychiatry? *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 21, 668–676. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy037>
- Solomon, M.B., Furay, A.R., Jones, K., Packard, A.E.B., Packard, B.A., Wulsin, A.C., Herman, J.P., 2012.** Deletion of forebrain glucocorticoid receptors impairs neuroendocrine stress responses and induces depression-like behavior in males but not females. *Neuroscience* 203, 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.014>
- Solomon, M.B., Loftspring, M., De Kloet, A.D., Ghosal, S., Jankord, R., Flak, J.N., Wulsin, A.C., Krause, E.G., Zhang, R., Rice, T., McKlveen, J., Myers, B., Tasker, J.G., Herman, J.P., 2015.** Neuroendocrine function after hypothalamic depletion of glucocorticoid receptors in male and female mice. *Endocrinol. (United States)* 156, 2843–2853. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1276>
- Soreni, N., Crosbie, J., Ickowicz, A., Schachar, R., 2009.** Stop signal and conners' continuous performance tasks: Test-retest reliability of two inhibition measures in ADHD children. *J.*

- Atten. Disord. 13, 137–143. <https://doi.org/10.1177/1087054708326110>
- Sosa, M., Gillespie, A.K., Frank, L.M., 2016.** Neural Activity Patterns Underlying Spatial Coding in the Hippocampus, in: *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*. pp. 43–100. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2016\\_462](https://doi.org/10.1007/7854_2016_462)
- Spiteri, T., Ogawa, S., Musatov, S., Pfaff, D.W., Ågmo, A., 2012.** The role of the estrogen receptor  $\alpha$  in the medial preoptic area in sexual incentive motivation, proceptivity and receptivity, anxiety, and wheel running in female rats. *Behav. Brain Res.* 230, 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.01.048>
- Squire, L.R., 2004.** Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiol. Learn. Mem.* 82, 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.06.005>
- St. Onge, J.R., Abhari, H., Floresco, S.B., 2011.** Dissociable contributions by prefrontal D1 and D2 receptors to risk-based decision making. *J. Neurosci.* 31, 8625–8633. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1020-11.2011>
- St. Onge, J.R., Floresco, S.B., 2010.** Prefrontal cortical contribution to risk-based decision making. *Cereb. Cortex* 20, 1816–1828. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp250>
- St. Onge, J.R., Stopper, C.M., Zahm, D.S., Floresco, S.B., 2012.** Separate Prefrontal-Subcortical Circuits Mediate Different Components of Risk-Based Decision Making. *J. Neurosci.* 32, 2886–2899. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5625-11.2012>
- Starcke, K., Brand, M., 2016.** Effects of stress on decisions under uncertainty: A meta-analysis. *Psychol. Bull.* 142, 909–933. <https://doi.org/10.1037/bul0000060>
- Stephens, D.W., Krebs, J.R., 1987.** *Foraging Theory*, Vol. 6. ed. Princeton University Press. <https://doi.org/10.1515/9780691206790>
- Stopper, C.M., Floresco, S.B., 2011.** Contributions of the nucleus accumbens and its subregions to different aspects of risk-based decision making. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 11, 97–112. <https://doi.org/10.3758/s13415-010-0015-9>
- Stopper, C.M., Green, E.B., Floresco, S.B., 2014.** Selective involvement by the medial

orbitofrontal cortex in biasing risky, but not impulsive, choice. *Cereb. Cortex* 24, 154–162. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs297>

**Strehl, C., Buttgereit, F., 2014.** Unraveling the functions of the membrane-bound glucocorticoid receptors: first clues on origin and functional activity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1318, 1–6. <https://doi.org/10.1111/nyas.12364>

**Strickland, J.C., Johnson, M.W., 2020.** Rejecting impulsivity as a psychological construct: A theoretical, empirical, and sociocultural argument. *Psychol. Rev.* 1–90. <https://doi.org/10.1037/rev0000263>

**Stringaris, A., Belil, P.V.R., Artiges, E., Lemaître, H., Gollier-Briant, F., Wolke, S., Vulser, H., Miranda, R., Penttilä, J., Struve, M., Fadai, T., Kappel, V., Grimmer, Y., Goodman, R., Poustka, L., Conrod, P., Cattrell, Anna, Banaschewski, T., Bokde, A.L.W., Bromberg, U., Büchel, C., Flor, H., Frouin, V., Gallinat, J., Garavan, H., Gowland, P., Heinz, A., Ittermann, B., Nees, F., Papadopoulos, D., Paus, T., Smolka, M.N., Walter, H., Whelan, R., Martinot, J.L., Schumann, G., Paillère-Martinot, M.L., Poline, J.B., Pausova, Z., Mann, K., Barker, G.J., Lawrence, C., Loth, E., Rietschel, M., Robbins, T.W., Reed, L., Williams, S., Lourdasamy, A., Costafreda, S., Cattrell, A., Nymberg, C., Topper, L., Smith, L., Havatzias, S., Stueber, K., Mallik, C., Clarke, T.K., Stacey, D., PengWong, C., Werts, H., Andrew, C., Desrivieres, S., Zewdie, S., Häke, I., Ivanov, N., Klär, A., Reuter, J., Palafox, C., Hohmann, C., Schilling, C., Lüdemann, K., Romanowski, A., Ströhle, A., Wolff, E., Rapp, M., Brühl, R., Ihlenfeld, A., Walaszek, B., Schubert, F., Connolly, C., Jones, J., Lalor, E., McCabe, E., NíShiothcháin, A., Spanagel, R., Leonardi-Essmann, F., Sommer, W., Vollstaedt-Klein, S., Steiner, S., Buehler, M., Stolzenburg, E., Schmal, C., Schirmbeck, F., Heym, N., Newman, C., Huebner, T., Ripke, S., Mennigen, E., Muller, K., Ziesch, V., Lueken, L., Yacubian, J., Finsterbusch, J., Bordas, N., Bricaud, Z., Galinowski, A., Goullan, C., Schwartz, Y., Lalanne, C., Barbot, A., Thyreau, B., Dalley, J., Mar, A., Subramaniam, N., Theobald, D., Richmond, N., De Rover, M., Molander, A., Jordan, E., Robinson, E., Hipolata, L., Moreno, M., Arroyo, M., Stephens, D., Ripley, T., Crombag, H., Pena, Y., Lathrop, M., Zelenika, D., Heath, S., Lanzerath, D., Heinrichs, B., Spranger, T., Fuchs, B., Speiser, C., Resch, F., Haffner, J., Parzer, P., Brunner, R., Klaassen, A., Klaassen, I., Constant, P., Mignon, X., Thomsen, T., Zysset, S., Vestboe, A., Ireland, J., Rogers, J.,**

- 2015.** The brain's response to reward anticipation and depression in adolescence: Dimensionality, specificity, and longitudinal predictions in a community-based sample. *Am. J. Psychiatry* 172, 1215–1223. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101298>
- Stupart, O., Robbins, T.W., Dalley, J.W., 2023.** “The wrong tools for the right job”: a critical meta-analysis of traditional tests to assess behavioural impacts of maternal separation. *Psychopharmacology (Berl)*. 240, 2239–2256. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06275-6>
- Sutterer, M.J., Koscik, T.R., Tranel, D., 2015.** Sex-related functional asymmetry of the ventromedial prefrontal cortex in regard to decision-making under risk and ambiguity. *Neuropsychologia* 75, 265–273. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.015>
- Swaab, D.F., Bao, A.M., Lucassen, P.J., 2005.** The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res. Rev.* 4, 141–194. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2005.03.003>
- Swann, A.C., Lijffijt, M., Lane, S.D., Cox, B., Steinberg, J.L., Moeller, F.G., 2013.** Norepinephrine and impulsivity: Effects of acute yohimbine. *Psychopharmacology (Berl)*. 229, 83–94. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3088-7>
- Swick, D., Ashley, V., Turken, U., 2011.** Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *Neuroimage* 56, 1655–1665. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.070>
- Szakács, R., Fazekas, I., Mihály, A., Krisztin-Péva, B., Juhász, A., Janka, Z., 2010.** Single-dose and chronic corticosterone treatment alters c-Fos or FosB immunoreactivity in the rat cerebral cortex. *Acta Histochem.* 112, 147–160. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2008.10.001>
- Taylor, S.E., Klein, L.C., Lewis, B.P., Gruenewald, T.L., Gurung, R.A.R., Updegraff, J.A., 2000.** Biobehavioral Responses to Stress in Females: Tend-and-Befriend, Not Fight-or-Flight, in: *Psychological Review*. The MIT Press, pp. 411–429. <https://doi.org/10.7551/mitpress/3077.003.0048>

- The Lancet Global Health, 2020.** Mental health matters. *Lancet Glob. Heal.* 8, e1352. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30432-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30432-0)
- Thompson, W.G., Guilford, M.O., Hicks, L.H., 1980.** Effects of caudate and cortical lesions on place and response learning in rats. *Physiol. Psychol.* 8, 473–479. <https://doi.org/10.3758/BF03326478>
- Tice, D.M., Bratslavsky, E., Baumeister, R.F., 2001.** Emotional distress regulation takes precedence over impulse control: If you feel bad, do it! *J. Pers. Soc. Psychol.* 80, 53–67. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.80.1.53>
- Tolman, E.C., Ritchie, B.F., Kalish, D., 1946.** Studies in spatial learning. II. Place learning versus response learning. *J. Exp. Psychol.* 36, 221–229. <https://doi.org/10.1037/h0060262>
- Torregrossa, M.M., Xie, M., Taylor, J.R., 2012.** Chronic corticosterone exposure during adolescence reduces impulsive action but increases impulsive choice and sensitivity to yohimbine in male sprague-dawley rats. *Neuropsychopharmacology* 37, 1656–1670. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.11>
- Tran-Tu-Yen, D.A.S., Marchand, A.R., Pape, J.R., Di Scala, G., Coutureau, E., 2009.** Transient role of the rat prelimbic cortex in goal-directed behaviour. *Eur. J. Neurosci.* 30, 464–471. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06834.x>
- Tran, I., Gellner, A.K., 2023.** Long-term effects of chronic stress models in adult mice. *J. Neural Transm.* 130, 1133–1151. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02598-6>
- Turner, B.B., 1990.** Sex difference in glucocorticoid binding in rat pituitary is estrogen dependent. *Life Sci.* 46, 1399–1406. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(90\)90340-W](https://doi.org/10.1016/0024-3205(90)90340-W)
- Uddin, L.Q., 2021.** Cognitive and behavioural flexibility: neural mechanisms and clinical considerations. *Nat. Rev. Neurosci.* 22, 167–179. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00428-w>
- Ulrich-Lai, Y.M., Herman, J.P., 2009.** Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 397–409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>

- Upton, D.J., Bishara, A.J., Ahn, W.-Y., Stout, J.C., 2011.** Propensity for risk taking and trait impulsivity in the Iowa Gambling Task. *Pers. Individ. Dif.* 50, 492–495. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2010.11.013>
- Uribe-Mariño, A., Gassen, N.C., Wiesbeck, M.F., Balsevich, G., Santarelli, S., Solfrank, B., Dournes, C., Fries, G.R., Masana, M., Labermeier, C., Wang, X.D., Hafner, K., Schmid, B., Rein, T., Chen, A., Deussing, J.M., Schmidt, M. V., 2016.** Prefrontal Cortex Corticotropin-Releasing Factor Receptor 1 Conveys Acute Stress-Induced Executive Dysfunction. *Biol. Psychiatry* 80, 743–753. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.03.2106>
- Uylings, H.B.M., Groenewegen, H.J., Kolb, B., 2003.** Do rats have a prefrontal cortex? *Behav. Brain Res.* 146, 3–17. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.028>
- Vale, W., Spiess, J., Rivier, C., Rivier, J., 1981.** Characterization of a 41-Residue Ovine Hypothalamic Peptide That Stimulates Secretion of Corticotropin and  $\beta$ -Endorphin. *Science* (80-. ). 213, 1394–1397. <https://doi.org/10.1126/science.6267699>
- Valentino, R.J., Van Bockstaele, E., Bangasser, D., 2013.** Sex-specific cell signaling: the corticotropin-releasing factor receptor model. *Trends Pharmacol. Sci.* 34, 437–444. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.06.004>
- Van den Bos, R., Davies, W., Dellu-Hagedorn, F., Goudriaan, A.E., Granon, S., Homberg, J., Rivalan, M., Swendsen, J., Adriani, W., 2013a.** Cross-species approaches to pathological gambling: A review targeting sex differences, adolescent vulnerability and ecological validity of research tools. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 2454–2471. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.005>
- Van den Bos, R., Heijer, E. Den, Vlaar, S., Houx, B., 2009.** Exploring gender differences in decision-making using the Iowa Gambling Task, *Encyclopedia of Psychology of Decision Making*.
- Van den Bos, R., Homberg, J., de Visser, L., 2013b.** A critical review of sex differences in decision-making tasks: Focus on the Iowa Gambling Task. *Behav. Brain Res.* 238, 95–108. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.002>

- Van den Bos, R., Jolles, J., Van der Knaap, L., Baars, A., De Visser, L., 2012.** Male and female Wistar rats differ in decision-making performance in a rodent version of the Iowa Gambling Task. *Behav. Brain Res.* 234, 375–379. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.015>
- Van den Bos, R., Lasthuis, W., den Heijer, E., van der Harst, J., Spruijt, B., 2006.** Toward a rodent model of the Iowa gambling task. *Behav. Res. Methods* 38, 470–478. <https://doi.org/10.3758/BF03192801>
- Veijola, J., Puukka, P., Lehtinen, V., Moring, J., Lindholm, T., Väisänen, E., 1998.** Sex differences in the association between childhood experiences and adult depression. *Psychol. Med.* 28, 21–27. <https://doi.org/10.1017/S0033291797006089>
- Verbruggen, L.A., Salomon, D.S., Greene, R.M., 1981.** Inhibition of collagen and sulfated glycosaminoglycan synthesis in neonatal mouse dermal fibroblasts by corticosterone. *Biochem. Pharmacol.* 30, 3285–3289. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(81\)90600-6](https://doi.org/10.1016/0006-2952(81)90600-6)
- Verdejo-García, A., Bechara, A., Recknor, E.C., Pérez-García, M., 2007.** Negative emotion-driven impulsivity predicts substance dependence problems. *Drug Alcohol Depend.* 91, 213–219. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.05.025>
- Verharen, J.P.H., den Ouden, H.E.M., Adan, R.A.H., Vanderschuren, L.J.M.J., 2020.** Modulation of value-based decision making behavior by subregions of the rat prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*. 237, 1267–1280. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05454-7>
- Viau, V., 2002.** Functional cross-talk between the hypothalamic-pituitary-gonadal and -Adrenal axes. *J. Neuroendocrinol.* 14, 506–513. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2002.00798.x>
- Viau, V., Meaney, M.J., 1996.** The inhibitory effect of testosterone on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress is mediated by the medial preoptic area. *J. Neurosci.* 16, 1866–1876. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-05-01866.1996>
- Viho, E.M.G., Buurstede, J.C., Mahfouz, A., Koorneef, L.L., Van Weert, L.T.C.M., Houtman,**

- R., Hunt, H.J., Kroon, J., Meijer, O.C., 2019.** Corticosteroid Action in the Brain: The Potential of Selective Receptor Modulation. *Neuroendocrinology* 109, 266–276. <https://doi.org/10.1159/000499659>
- Võikar, V., Stanford, S.C., 2023.** Psychiatric Vulnerability, Mood, and Anxiety Disorders, *Neuromethods*. Springer US, New York, NY. <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2748-8>
- Walker, S.C., Robbins, T.W., Roberts, A.C., 2009.** Differential Contributions of Dopamine and Serotonin to Orbitofrontal Cortex Function in the Marmoset. *Cereb. Cortex* 19, 889–898. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn136>
- Wallace, D.L., Vialou, V., Rios, L., Carle-Florence, T.L., Chakravarty, S., Kumar, A., Graham, D.L., Green, T.A., Kirk, A., Iñiguez, S.D., Perrotti, L.I., Barrot, M., DiLeone, R.J., Nestler, E.J., Bolaños-Guzmán, C.A., 2008.** The influence of  $\Delta$ fosB in the nucleus accumbens on natural reward-related behavior. *J. Neurosci.* 28, 10272–10277. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1531-08.2008>
- Wang, Z., Yu, B., Zhang, X., Sheng, Z., Li, S., Huang, Y., Cao, Q., Cui, X., Cui, S., Zhang, Y., 2014.** Correlations between depression behaviors and sleep parameters after repeated corticosterone injections in rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 35, 879–888. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.44>
- Weafer, J., de Wit, H., 2014.** Sex differences in impulsive action and impulsive choice. *Addict. Behav.* 39, 1573–1579. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.10.033>
- Weinstein, A., Dannon, P., 2015.** Is Impulsivity a Male Trait Rather than Female Trait? Exploring the Sex Difference in Impulsivity. *Curr. Behav. Neurosci. Reports* 2, 9–14. <https://doi.org/10.1007/s40473-015-0031-8>
- Weiser, M.J., Handa, R.J., 2009.** Estrogen impairs glucocorticoid dependent negative feedback on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis via estrogen receptor alpha within the hypothalamus. *Neuroscience* 159, 883–895. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.12.058>
- Welch, J.M., Lu, J., Rodriguiz, R.M., Trotta, N.C., Peca, J., Ding, J.-D., Feliciano, C., Chen, M.,**

- Adams, J.P., Luo, J., Dudek, S.M., Weinberg, R.J., Calakos, N., Wetsel, W.C., Feng, G., 2007.** Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature* 448, 894–900. <https://doi.org/10.1038/nature06104>
- West-Eberhard, M.J., 2014.** Darwin's forgotten idea: The social essence of sexual selection. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 46, 501–508. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.015>
- Westberry, J.M., Sadosky, P.W., Hubler, T.R., Gross, K.L., Scammell, J.G., 2006.** Glucocorticoid resistance in squirrel monkeys results from a combination of a transcriptionally incompetent glucocorticoid receptor and overexpression of the glucocorticoid receptor co-chaperone FKBP51. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 100, 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.03.004>
- Westbrook, A., Lamichhane, B., Braver, T., 2019.** The Subjective Value of Cognitive Effort is Encoded by a Domain-General Valuation Network. *J. Neurosci.* 39, 3934–3947. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3071-18.2019>
- Westergaard, G.C., Suomi, S.J., Chavanne, T.J., Houser, L., Hurley, A., Cleveland, A., Snoy, P.J., Higley, J.D., 2003.** Physiological correlates of aggression and impulsivity in free-ranging female primates. *Neuropsychopharmacology* 28, 1045–1055. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300171>
- Whirledge, S., DeFranco, D.B., 2018.** Glucocorticoid Signaling in Health and Disease: Insights From Tissue-Specific GR Knockout Mice. *Endocrinology* 159, 46–64. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00728>
- White, N.M., Packard, M.G., McDonald, R.J., 2013.** Dissociation of memory systems: The story unfolds. *Behav. Neurosci.* 127, 813–834. <https://doi.org/10.1037/a0034859>
- Wilkinson, R.T., 1963.** Interaction of noise with knowledge of results and sleep deprivation. *J. Exp. Psychol.* 66, 332–337. <https://doi.org/10.1037/h0044161>
- Willner, P., 1986.** Validation criteria for animal models of human mental disorders: Learned helplessness as a paradigm case. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 10, 677–690. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(86\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0278-5846(86)90051-5)

- Winstanley, C.A., Eagle, D.M., Robbins, T.W., 2006.** Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: Translation between clinical and preclinical studies. *Clin. Psychol. Rev.* 26, 379–395. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.01.001>
- Winstanley, C.A., Floresco, S.B., 2016.** Deciphering decision making: Variation in animal models of effort- and uncertainty-based choice reveals distinct neural circuitries underlying core cognitive processes. *J. Neurosci.* 36, 12069–12079. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1713-16.2016>
- Wolkowitz, O.M., Burke, H., Epel, E.S., Reus, V.I., 2009.** Glucocorticoids: Mood, memory, and mechanisms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1179, 19–40. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04980.x>
- Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Weingartner, H., Thompson, K., Breier, A., Doran, A., Rubinow, D., Pickar, D., 1990.** Cognitive effects of corticosteroids. *Am. J. Psychiatry* 147, 1297–1303. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.10.1297>
- Woodruff, P.G., Boushey, H.A., Dolganov, G.M., Barker, C.S., Yee, H.Y., Donnelly, S., Ellwanger, A., Sidhu, S.S., Dao-Pick, T.P., Pantoja, C., Erle, D.J., Yamamoto, K.R., Fahy, J. V., 2007.** Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 15858–15863. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707413104>
- Wu, G.F., Ren, S., Tang, R.Y., Xu, C., Zhou, J.Q., Lin, S.M., Feng, Y., Yang, Q.H., Hu, J.M., Yang, J.C., 2017.** Antidepressant effect of taurine in chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Sci. Rep.* 7, 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05051-3>
- Yamashita, M., Sakakibara, Y., Hall, F.S., Numachi, Y., Yoshida, S., Kobayashi, H., Uchiumi, O., Uhl, G.R., Kasahara, Y., Sora, I., 2013.** Impaired cliff avoidance reaction in dopamine transporter knockout mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 227, 741–749. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3009-9>
- Yin, H.H., Knowlton, B.J., 2004.** Contributions of striatal subregions to place and response learning. *Learn. Mem.* 11, 459–463. <https://doi.org/10.1101/lm.81004>

- Yin, H.H., Knowlton, B.J., Balleine, B.W., 2005.** Blockade of NMDA receptors in the dorsomedial striatum prevents action-outcome learning in instrumental conditioning. *Eur. J. Neurosci.* 22, 505–512. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04219.x>
- Yin, H.H., Mulcare, S.P., Hilário, M.R.F., Clouse, E., Holloway, T., Davis, M.I., Hansson, A.C., Lovinger, D.M., Costa, R.M., 2009.** Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nat. Neurosci.* 12, 333–341. <https://doi.org/10.1038/nn.2261>
- Yohn, C.N., Ashamalla, S.A., Bokka, L., Gergues, M.M., Garino, A., Samuels, B.A., 2019a.** Social instability is an effective chronic stress paradigm for both male and female mice. *Neuropharmacology* 160, 107780. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107780>
- Yohn, C.N., Dieterich, A., Bazer, A.S., Maita, I., Giedraitis, M., Samuels, B.A., 2019b.** Chronic non-discriminatory social defeat is an effective chronic stress paradigm for both male and female mice. *Neuropsychopharmacology* 44, 2220–2229. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0520-7>
- Young, A.H., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., Cowen, P.J., 1999.** The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 145, 260–266. <https://doi.org/10.1007/s002130051057>
- Young, E.A., 1998.** Sex differences and the HPA axis: implications for psychiatric disease. *J. gender-specific Med. JGSM Off. J. Partnersh. Women's Heal. Columbia TA - TT - 1*, 21–27.
- Young, J.W., Winstanley, C.A., Brady, A.M., Hall, F.S., 2017.** Research Domain Criteria versus DSM V: How does this debate affect attempts to model corticostriatal dysfunction in animals? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 76, 301–316. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.029>
- Yu, Yongjuan, Yu, Yongju, Lin, Y., 2020.** Anxiety and depression aggravate impulsiveness: the mediating and moderating role of cognitive flexibility. *Psychol. Heal. Med.* 25, 25–36. <https://doi.org/10.1080/13548506.2019.1601748>

- Zeeb, F.D., Baarendse, P.J.J., Vanderschuren, L.J.M.J., Winstanley, C.A., 2015.** Inactivation of the prelimbic or infralimbic cortex impairs decision-making in the rat gambling task. *Psychopharmacology (Berl)*. 232, 4481–4491. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4075-y>
- Zeeb, F.D., Robbins, T.W., Winstanley, C.A., 2009.** Serotonergic and Dopaminergic Modulation of Gambling Behavior as Assessed Using a Novel Rat Gambling Task. *Neuropsychopharmacology* 34, 2329–2343. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.62>
- Zeeb, F.D., Winstanley, C.A., 2011.** Lesions of the basolateral amygdala and orbitofrontal cortex differentially affect acquisition and performance of a rodent gambling task. *J. Neurosci.* 31, 2197–2204. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5597-10.2011>
- Zerbes, G., Kausche, F.M., Schwabe, L., 2022.** Stress-induced cortisol modulates the control of memory retrieval towards the dorsal striatum. *Eur. J. Neurosci.* 55, 2699–2713. <https://doi.org/10.1111/ejn.14942>
- Zhao, S., Xu, X., Xie, G., Zhang, T., 2022.** Chronic corticosterone exposure impairs emotional regulation and cognitive function through disturbing neural oscillations in mice. *Behav. Brain Res.* 434, 114030. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114030>
- Zhao, Y., Ma, R., Shen, J., Su, H., Xing, D., Du, L., 2008.** A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections. *Eur. J. Pharmacol.* 581, 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.12.005>
- Zhe, D., Fang, H., Yuxiu, S., 2008.** Expressions of hippocampal mineralocorticoid receptor (MR) and glucocorticoid receptor (GR) in the single-prolonged stress-rats. *Acta Histochem. Cytochem.* 41, 89–95. <https://doi.org/10.1267/ahc.08013>
- Zobel, A.W., Nickel, T., Künzel, H.E., Ackl, N., Sonntag, A., Ising, M., Holsboer, F., 2000.** Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J. Psychiatr. Res.* 34, 171–181. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(00\)00016-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(00)00016-9)
- Zorn, J. V., Schür, R.R., Boks, M.P., Kahn, R.S., Joëls, M., Vinkers, C.H., 2017.** Cortisol stress

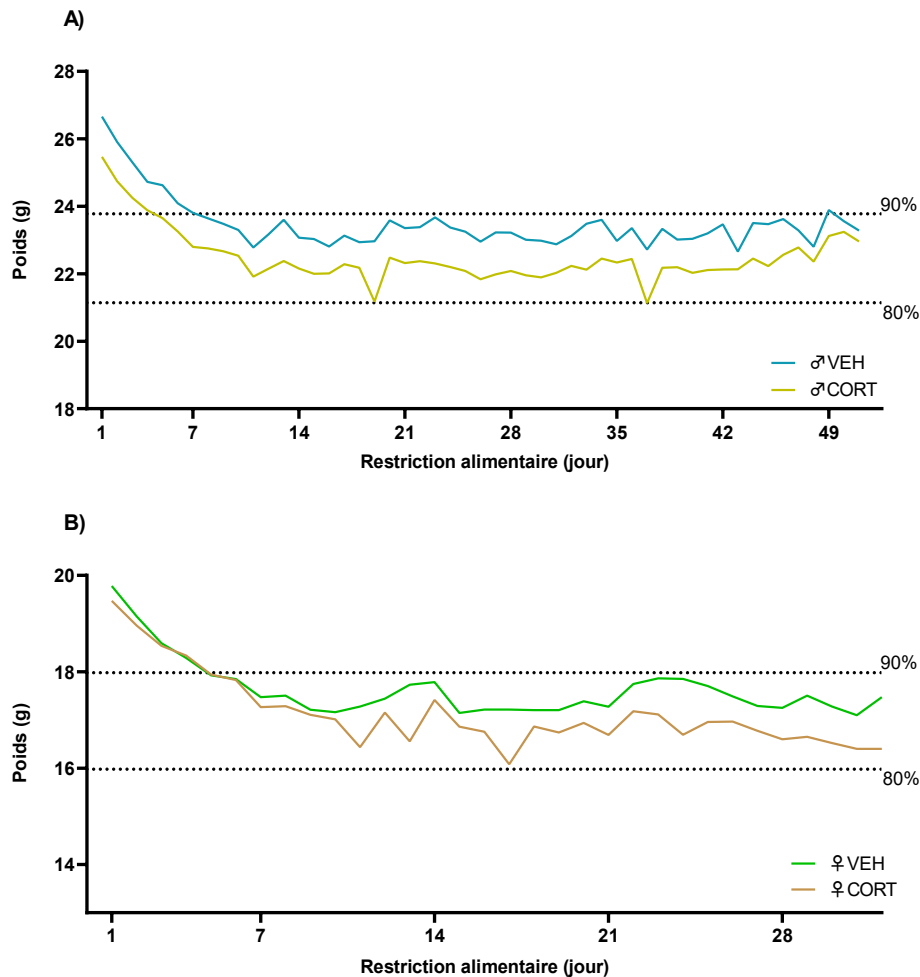
reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 77, 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.036>

**Zucker, I., Beery, A.K., 2010.** Males still dominate animal studies. *Nature* 465, 690. <https://doi.org/10.1038/465690a>

**Zuckerman, M., Kuhlman, D.M., 2000.** Personality and risk-taking: Common biosocial factors. *J. Pers.* 68, 999–1029. <https://doi.org/10.1111/1467-6494.00124>

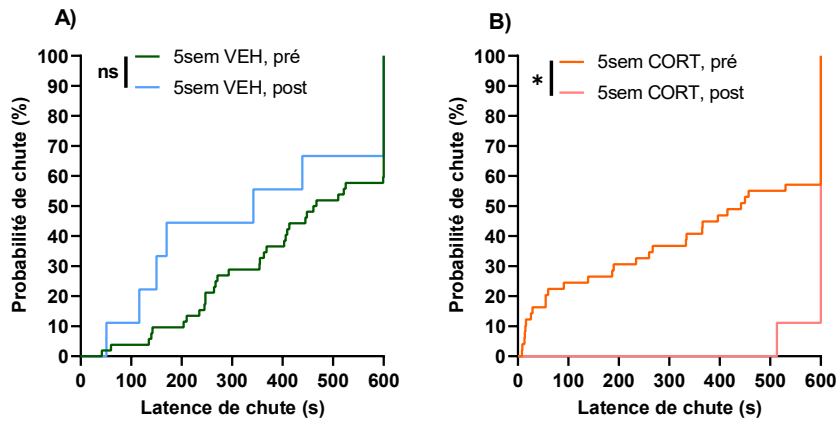
**Zuloaga, D.G., Heck, A.L., De Guzman, R.M., Handa, R.J., 2020.** Roles for androgens in mediating the sex differences of neuroendocrine and behavioral stress responses. *Biol. Sex Differ.* 11, 1–18. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00319-2>

# ANNEXES



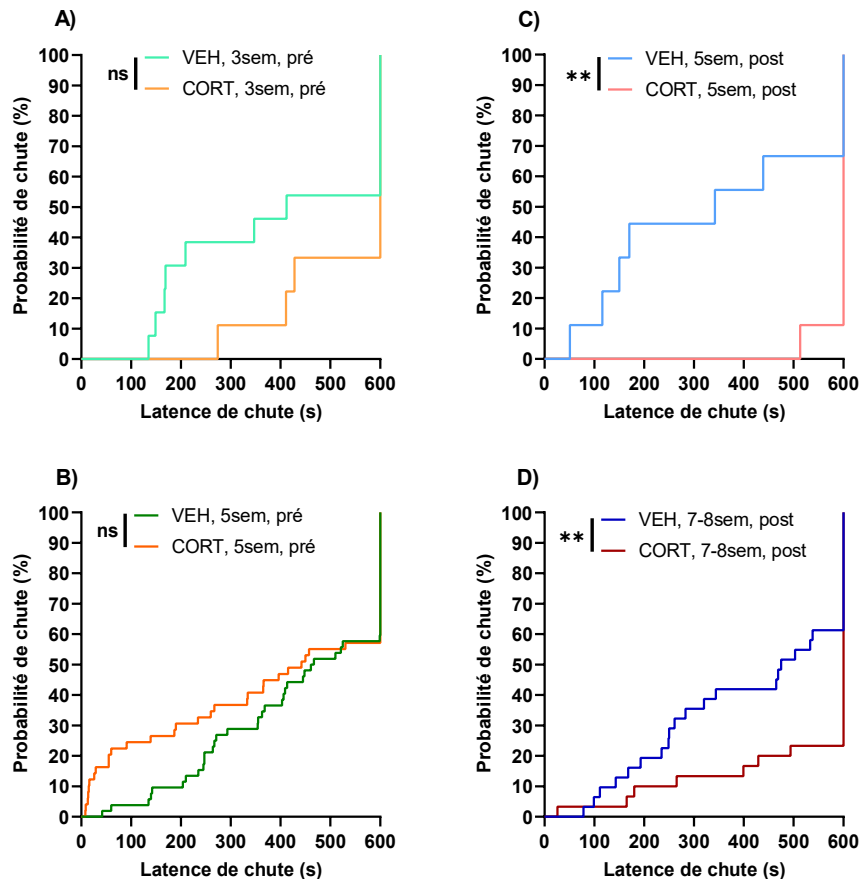
**Figure 34 – Progression des masses pondérables des (A) 101 souris mâles (♂ VEH, n=52 ; ♂ CORT, n=49) impliquées dans la tâche de pari en chambre opérante ou les tests d'apprentissage spatial ou d'apprentissage de la réponse pendant une restriction alimentaire (RA) quotidienne, et (B) souris femelles (♀ VEH, n=19 ; ♀ CORT, n=20) impliquées dans la tâche de pari en chambre opérante.**

Afin de maintenir la motivation des animaux pour la récompense alimentaire dans les évaluations comportementales impliquant de la nourriture, les souris ont été soumises à un protocole de RA où leur poids a été maintenu entre 80% (limite inférieure en pointillés) et 90% (limite supérieure en pointillés) du dernier poids de base pour chaque souris (poids en alimentation ad-libitum). La quantité de nourriture disponible a été pesée quotidiennement et a progressivement diminuée afin que tous les animaux répondent au critère de poids, et a ensuite été réajusté quotidiennement selon les besoins.



**Figure 35 – Comparaison des probabilités de chute dans le CAR à 5 semaines de traitement pour chaque condition de traitement et de chronologie du test chez les souris mâles.**

**(A)** Les conditions chronologiques du CAR n'ont pas d'effet sur les probabilités de chute dans le CAR chez les animaux VEH à 5 semaines de traitement. **(B)** Les probabilités de chute dans le CAR chez les animaux CORT sont affecté par les conditions chronologiques du CAR à 5 semaines de traitement. (Gehan-Breslow-Wilcoxon : ns, non significatif ; \*,  $p < 0.05$ )



**Figure 36 – Comparaison des probabilités de chute dans le CAR entre chaque groupe de traitement, pour chaque délai de traitement chez les souris mâles.**

**(A)** Les probabilités de chute sont similaires entre les groupes expérimentaux lorsque le CAR est effectué en pré-test à 3 semaines de traitement. **(B)** Les probabilités de chute sont similaires entre les groupes expérimentaux lorsque le CAR est effectué en pré-test à 5 semaines de traitement. **(C)** Les probabilités de chute sont significativement différentes entre les groupes expérimentaux lorsque le CAR est effectué après une série de tests comportementaux complémentaires à 5 semaines de traitement. Les animaux CORT ont des probabilités de chute plus faibles que les animaux VEH. **(D)** Les probabilités de chute sont significativement différentes entre les groupes expérimentaux lorsque le CAR est effectué après une série de tests comportementaux complémentaires à 7-8 semaines de traitement. Les animaux CORT ont des probabilités de chute plus faibles que les animaux VEH. (Gehan-Breslow-Wilcoxon : ns, non significatif ; \*\*,  $p < 0.01$ )

**Note :** Dans un souci d'amélioration de la clarté et de la fluidité du texte, des outils d'intelligence artificielle (ChatGPT, Google Gemini) ont été utilisés ponctuellement pour reformuler certaines phrases et améliorer la syntaxe dans ce manuscrit. Toutefois, leur utilisation a été limitée à des corrections linguistiques sans altération du contenu scientifique.