

Psychobiologie des Emotions : Modèles Animaux des Pathologies Anxieuses

Licence 3^{ème} année – S6 UE3

Important : Ce document est destiné aux étudiants en Psychologie qui suivent l'unité d'enseignement S6 UE3 à l'Université de Rouen. Il sert de support illustré au cours de V. Roy mais ne dispense en aucun cas de la présence aux enseignements.

**Une version PDF est téléchargeable sur mon site d'enseignement :
<http://psychobiologierouen.free.fr>**

Pour me contacter : vincent.roy@univ-rouen.fr ou bien Bâtiment Principal des Sciences 5^{ème} étage

Ce document a été réalisé à partir d'illustrations trouvées sur Internet ou dans des publications scientifiques. Si toutefois vous estimez qu'une illustration ne devrait pas y figurer car protégée par des droits de copyright merci de me prévenir afin que je la remplace.

Psychobiologie des Emotions : Modèles Animaux des Pathologies Anxieuses

- Les pathologies Anxieuses
 - *DSM IV*
 - *Stress Post Traumatique (PTSD)*
 - *Phobies*
 - *Les attaques de Panique*
 - *Les Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC)*
 - *Anxiété généralisée*

- Définition d'un modèle animal

- *Mc Kinney (1984) : Situation expérimentale pour une espèce animale dans le but d'étudier un phénomène qui se produit dans une autre espèce.*

- *Kaplan (1973) : Le modèle est valable s'il a la même structure que le comportement ou la pathologie (i.e. respect des relations entre deux éléments dans le modèle et dans le comportement d'origine).*

- Critères de validité d'un modèle animal
 - *Validité de Prédiction (predictive validity)*
 - *Isomorphisme des Symptômes (face validity)*
 - *Validité de Construction (construct validity)*

- Modèles animaux pour l'anxiété

Anxiété : Sentiment d'inquiétude, d'insécurité, de trouble physique ou psychique, d'attente d'un danger indéterminé

Comment mesurer cela chez l'animal ?

Exposition à la nouveauté (réponse non conditionnée) ou bien à une situation préalablement renforcée négativement (réponse conditionnée).

Dans les deux situations il existe un danger potentiel

- Le test de l'open field

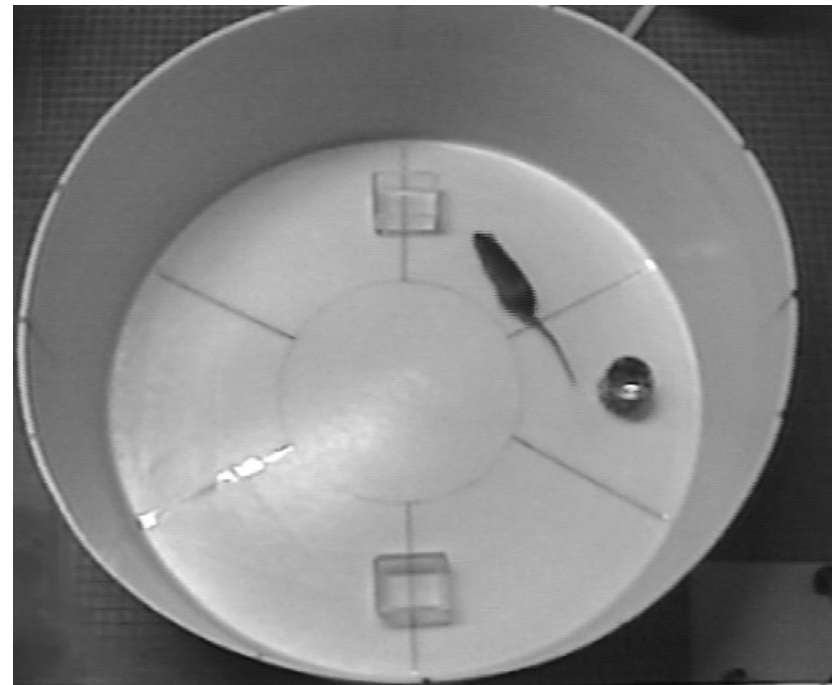


Exposition forcée de l'animal à un milieu nouveau (Hall, 1930)

- Conflit de type Approche / Evitement
 - Approche ou Exploration (locomotion, flairage, redressement)
 - Evitement (immobilité, thigmotaxie, toilettage, défécation)
- Validité écologique du conflit
 - Recherche d'un abris, de nourriture, d'un partenaire sexuel
 - Evitement d'un congénère agressif, d'un prédateur

- L'open field face aux critères de validité d'un modèle animal ?
 - Validité de prédiction
 - Bonne réponse générale aux anxiolytiques
 - Notamment les benzodiazépines augmentent l'exploration
 - Isomorphisme des symptômes anxieux
 - Physiologie : Défécation, axe corticotrope, monoamines
 - Comportement : Immobilité, toilettage
 - Validité de construction
 - Nouveauté
 - Lumière
 - Milieu ouvert

- L'open field : Problèmes soulevés par le modèle ?
 - Interprétation de certaines variables
 - Locomotion et redressement : Exploration ou Fuite ?
 - Défécations : Quantification / Pharmacologie
 - Locomotion : Sédation par les composés pharmacologiques
 - Solutions
 - Sessions répétées
 - Introduction d'objets

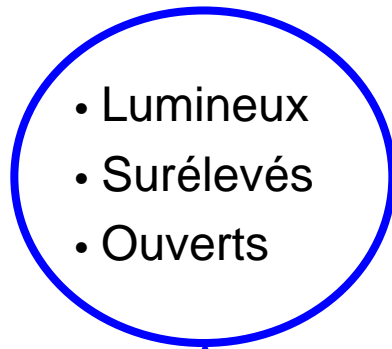


- Test de réponses non conditionnées
 - Behaviorisme : Stimulus / Réponse
 - Exemple : le Test de conflit dipsyque de Vogel (1971)
 - Période de privation de boisson
 - Test avec boisson possible et périodes « punies »
 - Inhibition des réponses dipsyques chez des animaux contrôles
 - Sous anxiolytiques les réponses « punies » augmentent
 - Problèmes rencontrés par ces tests
 - Interactions Privation / Traitement pharmacologique
 - Interactions Nociception / Traitement pharmacologique
- Orientation actuelle : Tests de réponses non conditionnées basés sur un conflit d'approche / évitement

- Le Labyrinthe en Croix Surélevé (LCS)

- Approche / Evitement

- Bras fermés
- Bras ouverts



- Validité de construction :
Facteurs anxiogéniques



- Dispositif de prédilection pour l'anxiété chez les rongeurs

- LCS : Variables mesurées et Interprétation
 - Variables comportementales classiques
 - Temps passé et Entrées dans les différentes parties du dispositif
 - Bras ouverts
 - Bras Fermés
 - Centre
 - Redressements
 - Défécations
 - Pourcentages
 - Validité de prédiction : Bonne réponse générale pour ces différentes variables
 - Les benzodiazépines augmentent le temps dans les bras ouverts
 - Des composés anxiogéniques le réduise

- Problèmes de mesure / d'interprétation pour ces variables
 - Effets sédatifs
 - Les benzodiazépines réduisent la locomotion générale
 - Effets excitants
 - Les amphétamines augmentent la locomotion générale
Et par conséquent le nombre d'entrées dans les bras ouverts
 - Faux positifs
 - Antagonistes CCK_B ou $5HT_3$
 - Faux négatifs
 - Exemple de la Buspirone, agoniste partiel des récepteurs $5HT^{1A}$
La Buspirone (Buspar) possède des effets cliniques anxiolytiques qui ne sont pas détectés sur le Labyrinthe en Croix Surélevé
- Peut-on utiliser d'autres variables?

- Labyrinthe en Croix Surélevé : De nouvelles variables

- Variables « éthologiques »

- Latence de 1^{ère} entrée dans un bras ouvert
- Nombre de retours en bras fermé
- Nombre de postures étirées (Stretched Attend Postures)

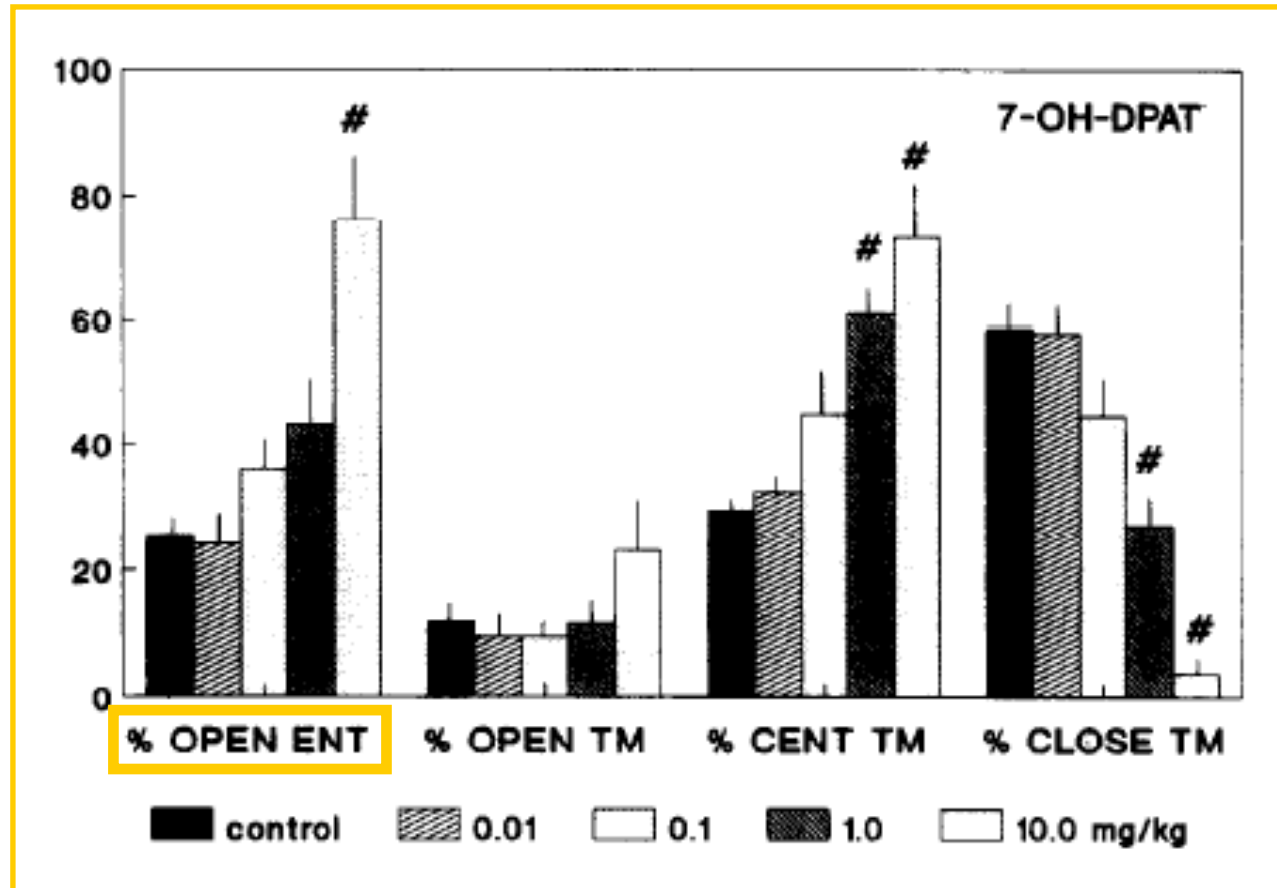


**Meilleur reflet du conflit
Approche / Evitement ?**

**Certainement car l'effet de la
Buspirone est détecté**

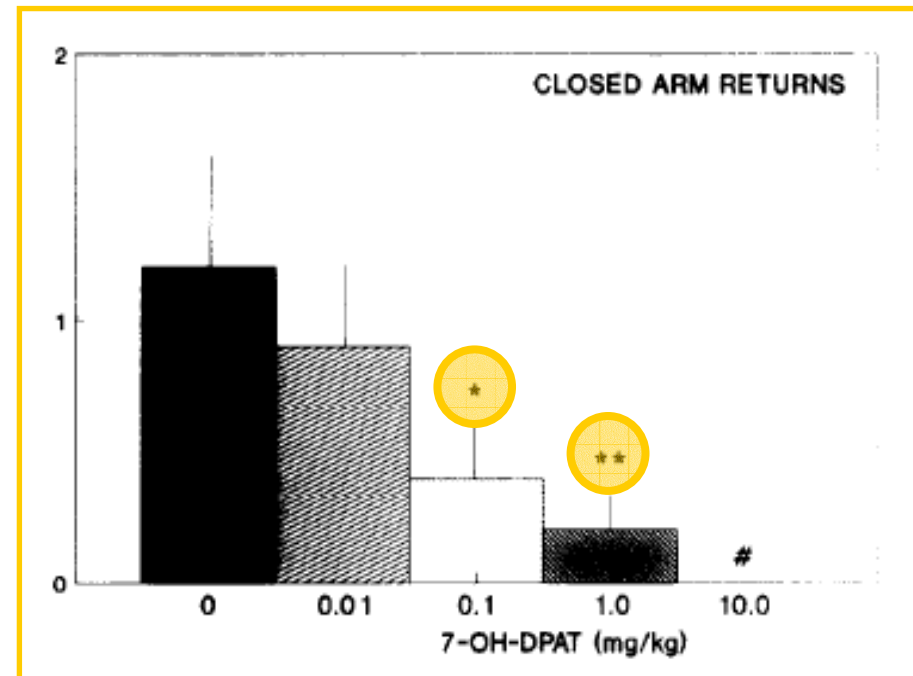
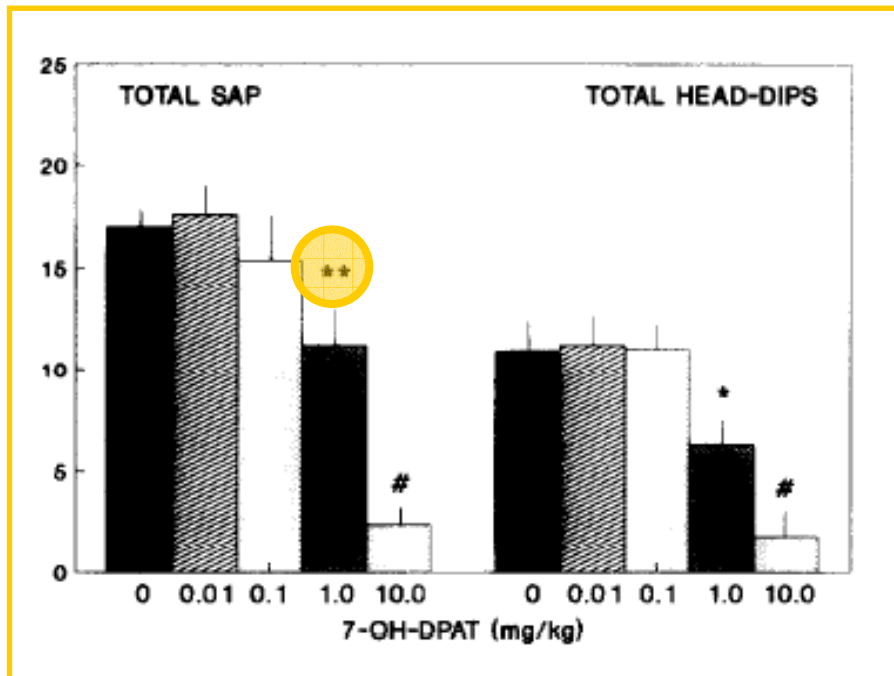
- Sensibilité des mesures « éthologiques »

- Rodgers et coll. (1997) : Effets d'un agoniste aux récepteurs dopaminergiques de type 3 (7-OH-DPAT)



Effet significatif sur les entrées en bras ouvert à la dose 10 mg/kg uniquement

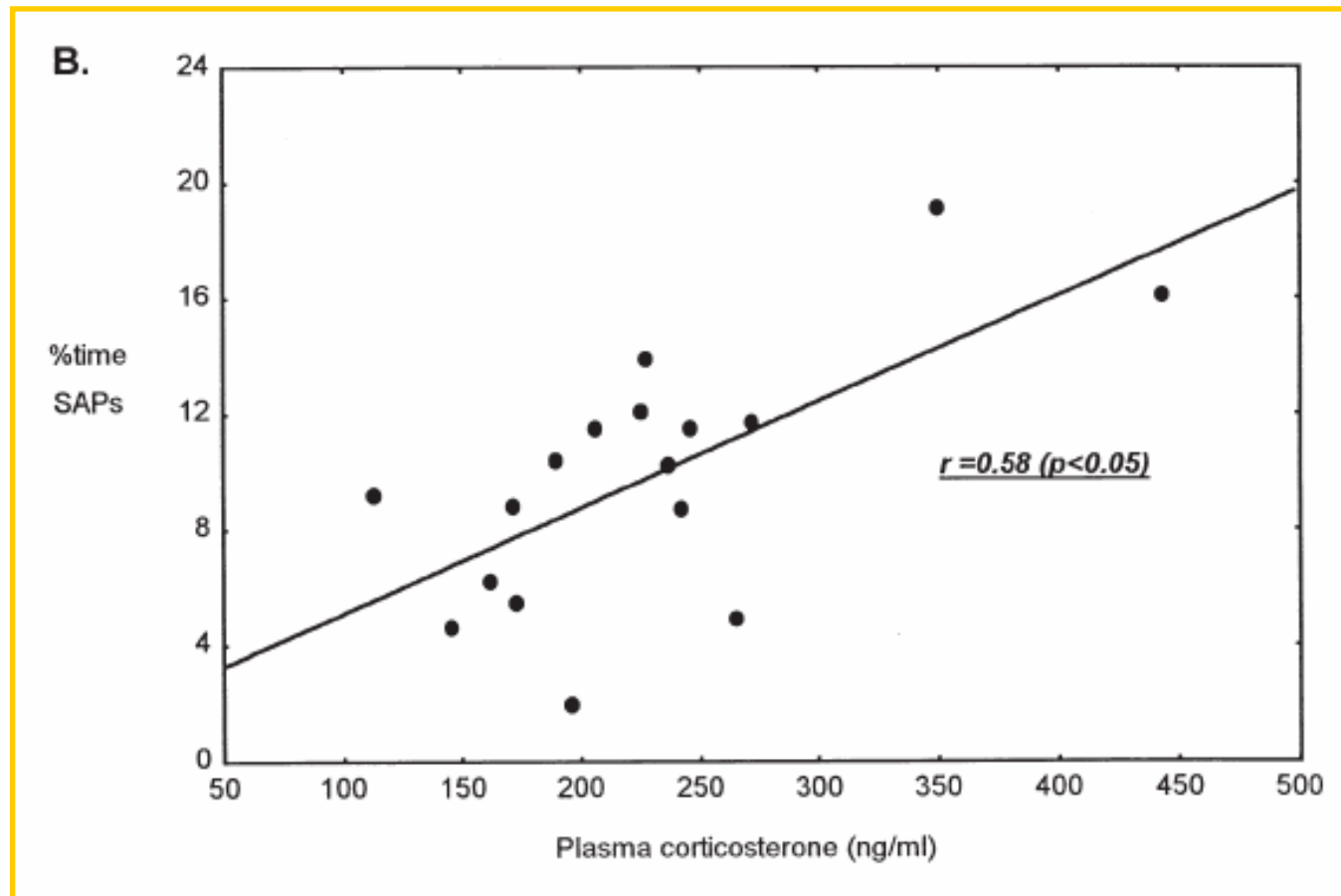
- Rodgers et coll. (1997) : Effets d'un agoniste aux récepteurs dopaminergiques de type 3 (7-OH-DPAT)



Detection d'effets significatifs aux doses 0.1 et 1 mg/kg

- Isomorphisme des Symptômes ?

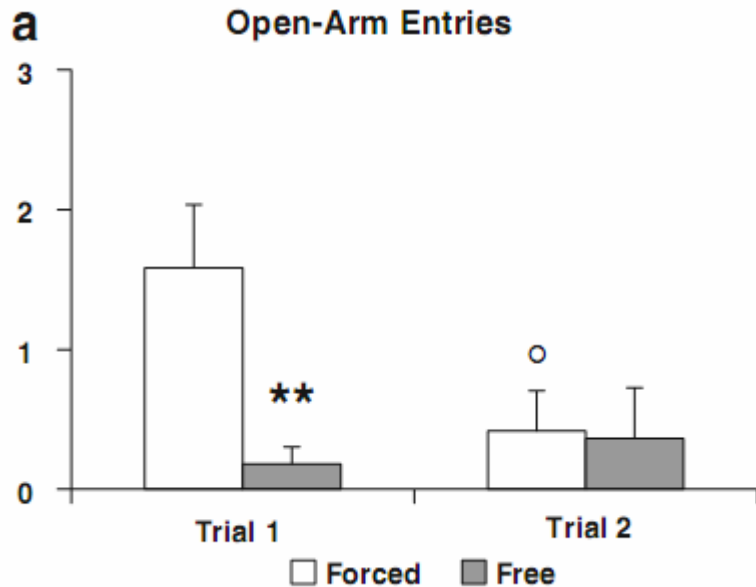
- Rodgers et coll. (1999) : Corrélation significative entre les variables « éthologiques » et les variables physiologiques



- Le Labyrinthe en Croix Surélevé

Le problème du “One Trial Tolerance effect”

- Lors d'un re-test :
 - Les animaux n'explorent plus les bras ouverts
 - Les substances anxiolytiques perdent leur effet
- Quelles Hypothèses ?
 - Désensibilisation des récepteurs benzodiazépine au 1^{er} essai
 - Apprentissage du caractère aversif des bras ouverts
 - Apprentissage plus global du dispositif



Roy et al. 2009 : L'aversion pour les bras ouverts est innée et donc ne nécessite pas un apprentissage.

Par contre il y a certainement un apprentissage de la configuration globale du dispositif, et notamment du fait que les bras fermés sont moins aversifs que les bras fermés.

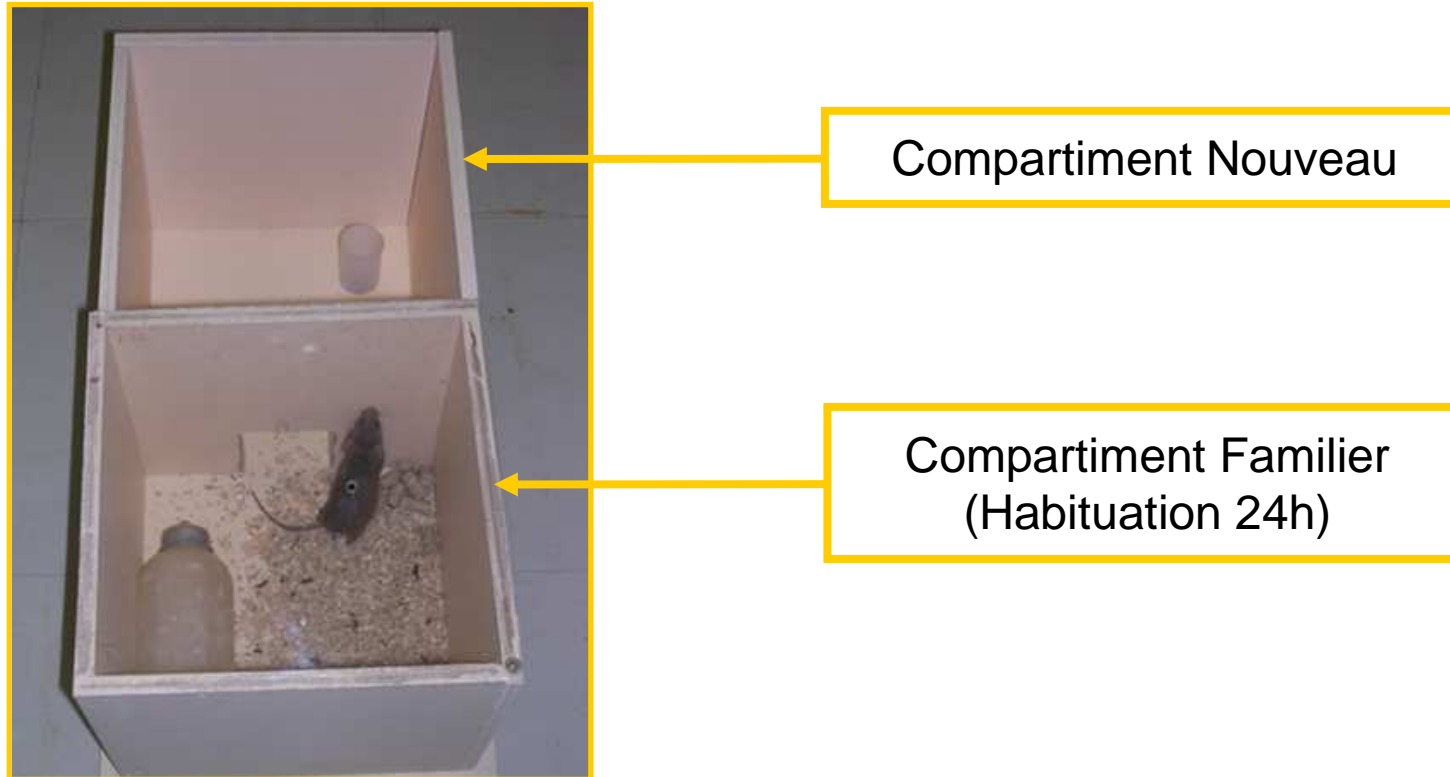
En conclusion le Labyrinthe en croix surélevé est un « relativement » bon modèle pour des comportements relatifs à l'anxiété :

« *Anxiety-like-behaviors* »

Cependant : L'anxiété n'est pas un phénomène unitaire, il existerait différents type d'anxiété sous-tendus par des mécanismes neurobiologiques en partie différents

- Anxiété d'état vs. Anxiété de trait
 - Labyrinthe en Croix surélevé : Anxiété d'état
 - Anxiété liée à une situation ponctuelle dans laquelle se trouve le sujet. Ce processus anxieux est « normal »
 - Anxiété de trait : Anxiété constitutive d'un sujet. Elle est permanente et indépendante d'une situation particulière. Ce processus anxieux est « pathologique »
- Utilisation des modèles animaux pour montrer différents substrats neurobiologiques pour ces deux processus
 - Comment mesurer l'anxiété de trait chez les rongeurs ?

■ Le Test d'Exploration Libre



■ Variables comportementales

- Latence d'entrée dans le compartiment nouveau
- SAP avant la première entrée
- Temps passé dans le compartiment nouveau
- Locomotion
- Nombre de retours dans le compartiment nouveau

■ Le Test d'Exploration Libre



- Situation « libre » pour l'animal. L'exposition à la nouveauté dans ce contexte ne provoque pas une libération de corticostérone comme dans les tests d'exposition forcée.
- Si on empêche l'animal de retourner librement dans le compartiment de départ il y a de nouveau libération d'hormone du stress.

- Les souris BALB/c : un modèle d'anxiété de trait



- Ces souris présentent une anxiété de trait élevée dans le test d'exploration libre.
 - Fort temps passé dans le compartiment familier
 - Faible temps d'exploration du compartiment nouveau
 - Nombreux SAP envers le compartiment nouveau

- Anxiété d'état et anxiété de trait : des pharmacologies différentes ?

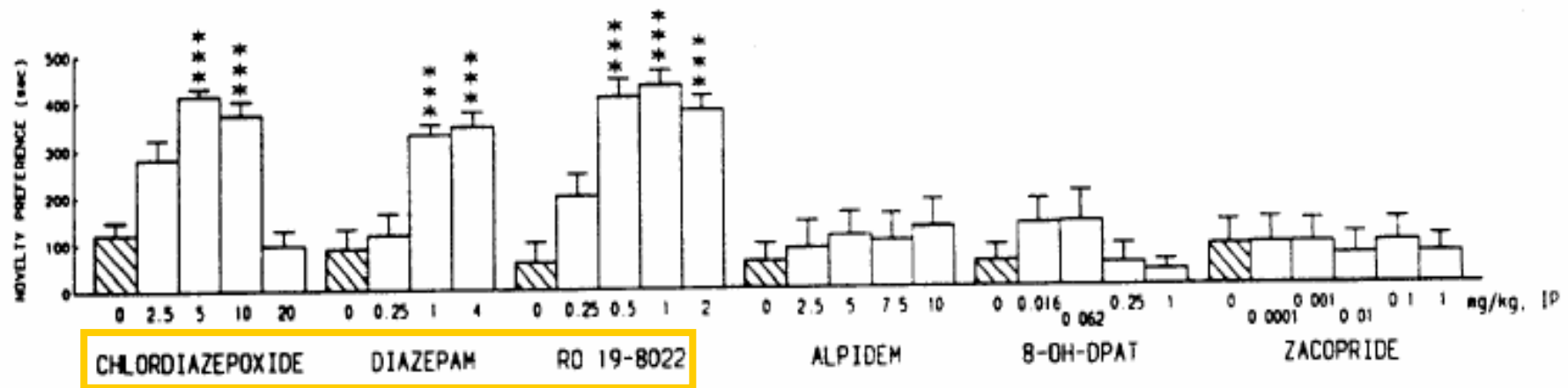
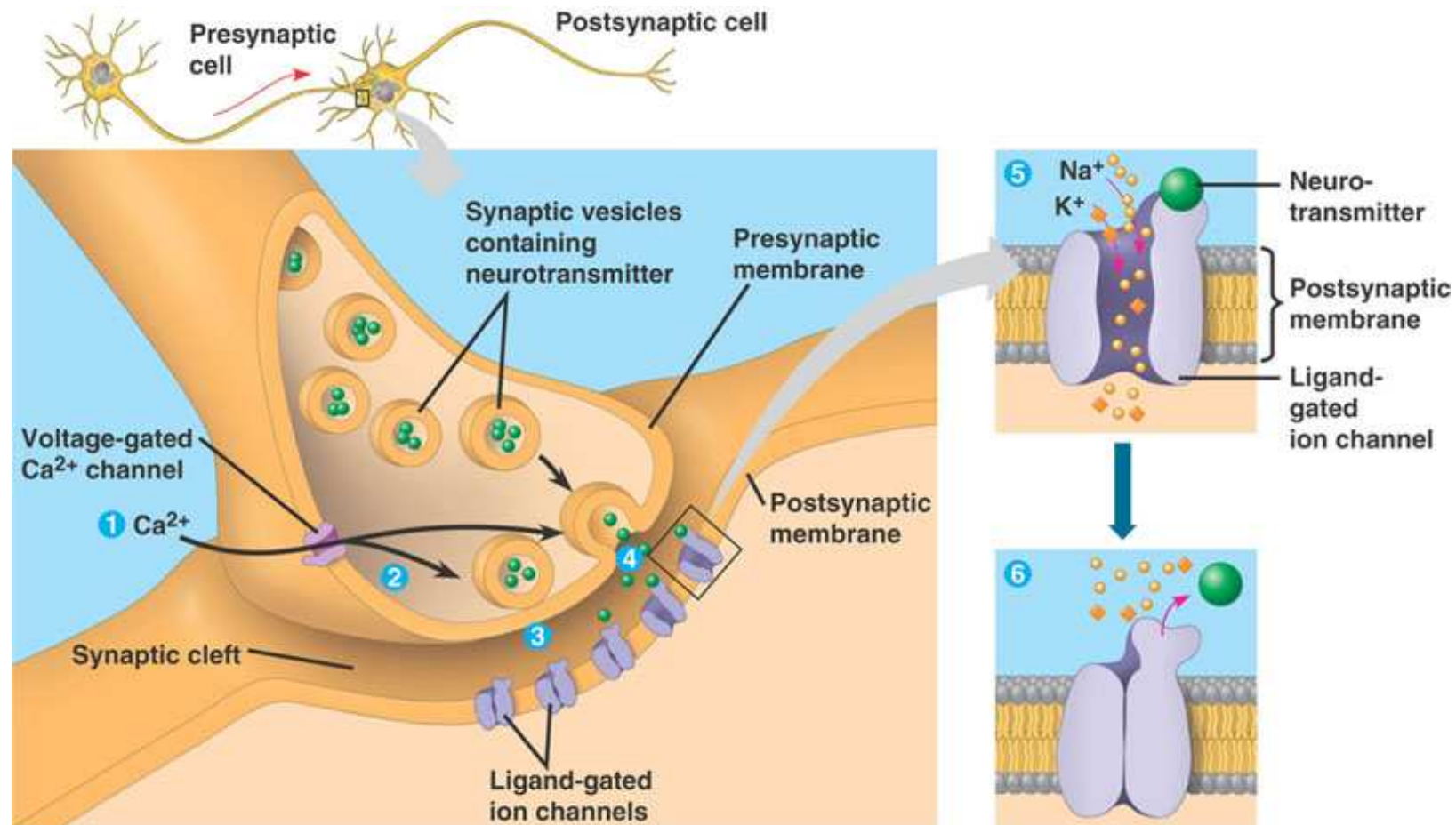


FIG. 2. Effects of chlordiazepoxide, diazepam, Ro 19-8022, alpidem, 8-OH-DPAT and zacopride in BALB/c mice confronted with a free-exploratory test. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, relative to vehicle treatment (hatched bars). Further details are as in Fig. 1.

- Griebel et coll. (1993) : Des agonistes complets ou partiels aux benzodiazépines ont des effets sur l'anxiété de trait de souris BALB/c alors que des molécules qui agissent sur les systèmes sérotoninergiques ou dopaminergique n'en ont pas.

■ Éléments de pharmacologie des troubles anxieux



- Agonistes
- Antagonistes
- Agoniste inverse

- Les systèmes de neurotransmetteurs impliqués dans les mécanismes de l'anxiété

- Sérotonine
- Dopamine
- Acétylcholine
- GABA
- Neuropeptides

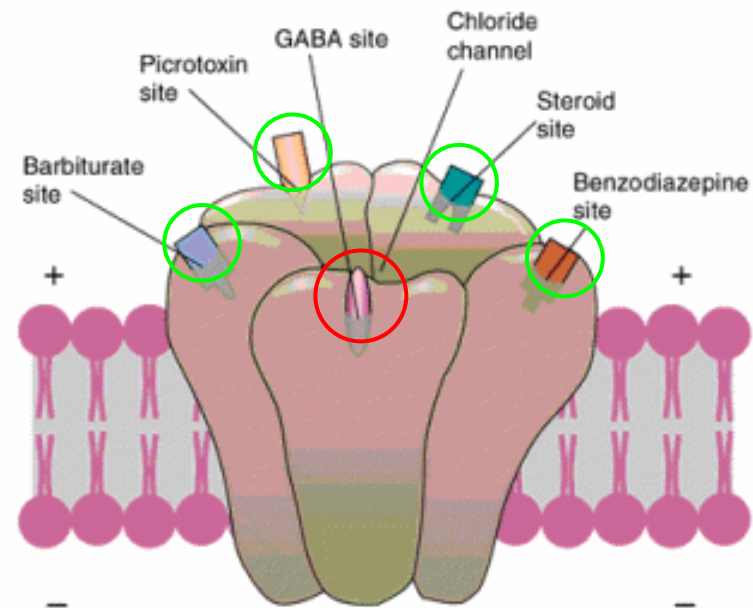
- Le système GABAergique

- Principal neurotransmetteur inhibiteur
- L'anxiété peut se concevoir comme une hyperactivité neuronale généralisée

■ Le récepteur GABA/A

- Constitué de 5 sous unités qui forment un canal au chlore (Cl⁻)
- Site récepteur primaire pour le GABA
- Sites secondaires pour des ligands modulateurs de l'activité du GABA
 - Benzodiazépines
 - Stéroïdes
 - Alcool
 - Barbituriques
 - Convulsivants

► Schematic Illustration of a GABA_A Receptor, with Its Binding Sites



■ Le récepteur GABA/A

■ Les ligands des sites secondaires modifient la forme du canal Chlore et renforcent ou diminuent l'action du GABA

■ Augmentation de perméabilité : Anxiolytique

■ Diminution de la perméabilité : Anxiogénique

■ Sans GABA ces molécules n'ont pas d'effet propre

■ Alcool et Barbituriques = Anxiolytiques

■ Stéroïdes = Anxiolytiques (progestérone) ou Anxiogéniques (glucocorticoïdes)

■ Convulsivants (anxiogènes)

■ Benzodiazépines = Anxiolytiques (plus fréquent) mais aussi Anxiogéniques

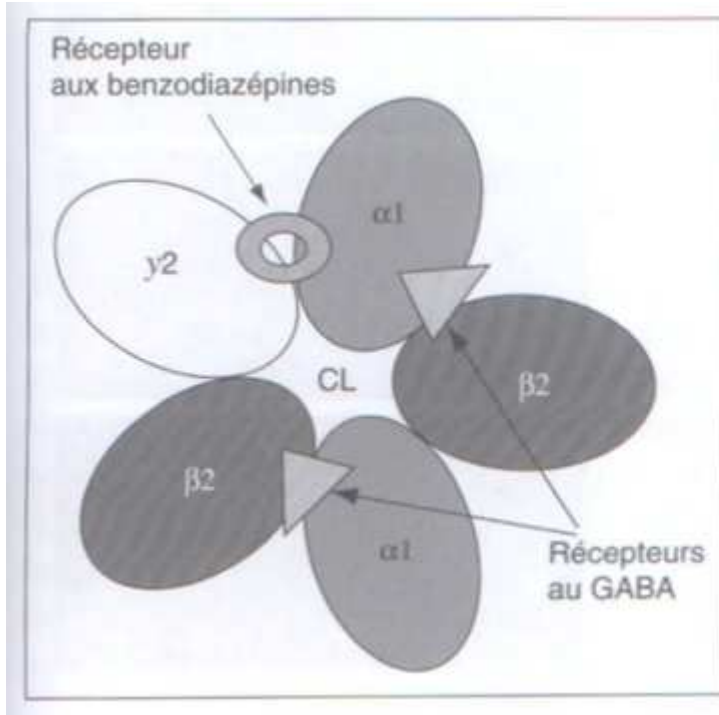


Figure 4.20

Le pentamère GABAergique comporte 5 sous-unités. Les récepteurs aux benzodiazépines nécessitent une sous-unité de type α et une sous-unité de type γ . Les récepteurs au GABA nécessitent une sous-unité de type α et une sous-unité de type β . Sur ce schéma, on trouve l'une des combinaisons les plus fréquentes : deux sous-unités α , deux β et une γ .

- La concentration en sous unités varie dans les différentes régions cérébrales et cela affecte la fonctionnalité du récepteur (formation des sites secondaires)

- Répartition en sous unités variable en réponse à des stimulations précoces. En parallèle ont lieu des modifications pour l'expression des comportements anxieux.

Table 1. A Summary of Differences in γ -Aminobutyric Acid A Receptor Subunit Messenger RNA Expression across Multiple Brain Regions

	mPFC	Hipp	CnAmy	BLnAmy	LnAmy	LC
$\alpha 1$	▲▲	▲▲	▲▲	▲	▲▲	▲
$\alpha 2$						
$\alpha 3$	▼▼	▼▼	▼▼▼	▼▼		
$\alpha 4$	▼▼			▼		▼
$\beta 1$						
$\beta 2$			▲	▲▲▲		▲▲▲
$\beta 3$			▲	▲	▲▲	▲
$\gamma 1$			▲	▲	▲	
$\gamma 2$			▲▲▲	▲▲▲	▲▲	▲
$\gamma 3$						

The results are summarized from experiments comparing the adult offspring of high- and low-licking/grooming arched-back nursing mothers.

mPFC, medial prefrontal cortex; Hipp, hippocampus; CnAmy, central nucleus of the amygdala; BLnAmy, basolateral nucleus of the amygdala; LnAmy, lateral nucleus of the amygdala; LC, locus coeruleus; ▲▲, high > low at $p < .01$; ▲, high > low at $p < .05$; ▼▼, low > high at $p < .01$; ▼▼▼, high < low at $p < .005$; ▼, low > high at $p < .05$; ▲▲▲, high > low at $p < .005$.

- Caldji et al. (2000). Chez le rat, l'expression des sous unités du récepteur GABA_A est différente chez les petits de femelles maternantes et non maternantes (High / Low LG-ABN)

■ Les Benzodiazépines

- Découverte à partir des années 1950 / 1960
- Ligand pour le récepteur GABA_A
- Produites naturellement par le corps (endogènes) ou bien synthétisées artificiellement dans l'industrie pharmaceutique (exogènes).
 - 4 sortes de ligands au site BZ
 - Antagonistes : Sans effets sur l'action du GABA (Ligands neutres)
 - Agonistes inverses : Diminuent la perméabilité au chlore (Anxiogènes)
 - Agonistes : Augmentent la perméabilité au chlore (Anxiolytiques)
 - Agonistes partiels : Effets moins prononcés (Anxiolytiques)

■ Les Benzodiazépines Endogènes

- DBI (Diazépam Binding Inhibitor)
 - Agonistes inverses du site BZ (Anxiogènes)
- Béta-carboline
 - Agonistes inverses du site BZ (Anxiogènes)
- Endozépines
 - Agonistes du site BZ (Anxiolytiques)

■ Flexibilité des mécanismes d'action impliquant le GABA

■ Déséquilibre probable dans le cas de l'anxiété généralisée

- En faveur des agonistes inverses, donc d'une hyperactivité cérébrale

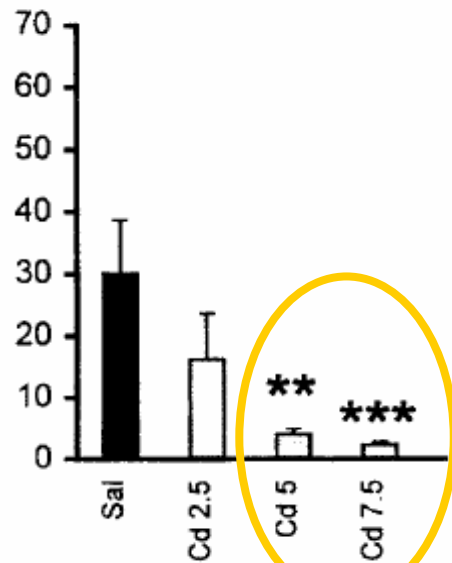
■ Les Benzodiazépines Thérapeutiques

- Agonistes complets
 - Chlordiazepoxide (Librium, 1960)
 - Diazepam (Valium, 1963)

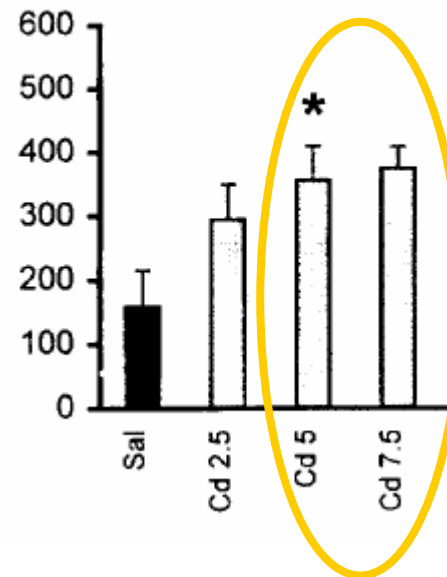
- Aujourd'hui il en existe plus de 50 formes commerciales :
 - Chlorazepate (Tranxène)
 - Bromazepam (Léxomil)
 - Lorazepam (Témesta)
 - Alprazolam (Xanax)

■ Effets des Benzodiazépines Thérapeutiques

- Action du CDZ sur le comportement de souris BALB/c dans le test d'exploration libre (Belzung et Berton, 1997)



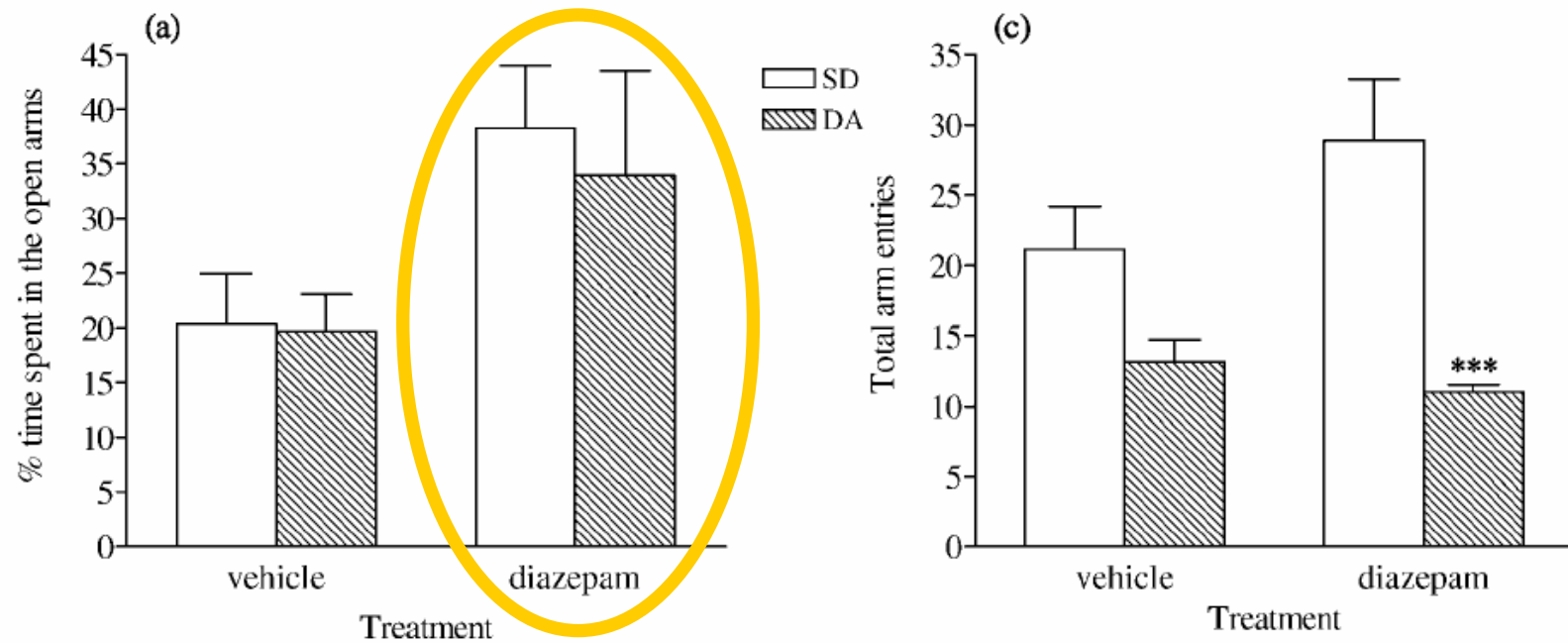
**Nombre de tentatives
d'entrée dans le
compartiment nouveau**



**Temps passé dans le
compartiment nouveau**

■ Effets des Benzodiazépines Thérapeutiques

- Action du Diazepam sur le comportement de rat DA/Han (DA) et Sprague Dawley (SD) dans le labyrinthe en croix surélevé (Mechan et al., 2002)



■ Les Benzodiazépines Thérapeutiques

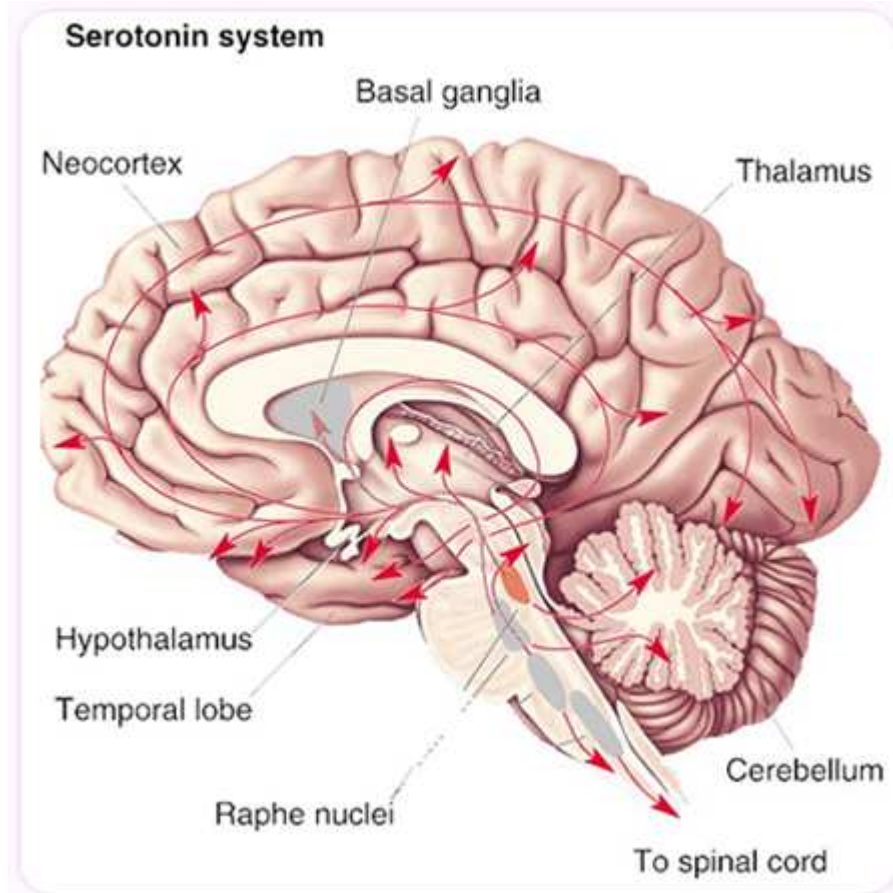
- Agonistes partiels : En cours de développement : réduction des effets secondaires de dépendance ou de sédation
- Antagonistes
 - Utilisé pour le sevrage au BZ ou bien pour les intoxications
 - Propriété anxiolytiques en bloquant les agonistes inverses endogènes

■ Effets secondaires des Benzodiazépines Thérapeutiques

- Amnésie
- Hypnotique
- Myorelaxation
- Addiction

■ Le Système Sérotoninergique (5HT)

- Synthèse principalement dans le noyau raphé
- Projection au niveau du système limbique et du cortex préfrontal



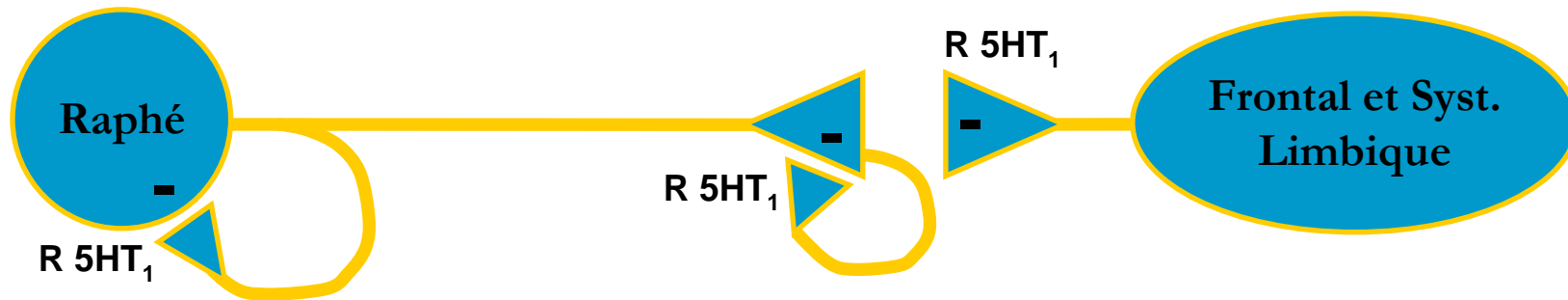
- Rôle dans la dépression et les troubles anxieux

■ Le Système Sérotoninergique (5HT)

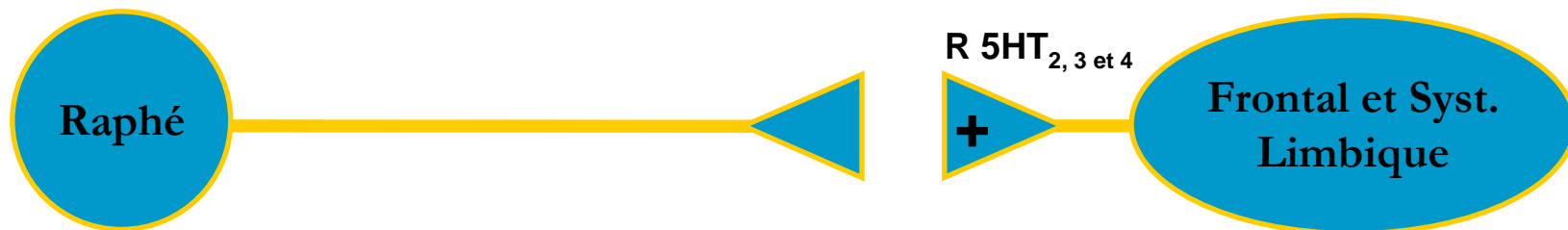
- Un taux de sérotonine élevé dans l'hippocampe, l'amygdale, le cortex préfrontal médian est associé à l'expression de comportements anxieux.
 - Des souris « anxieuses » (BALB/c) montrent un taux de sérotonine plus élevé dans l'hippocampe que des souris non anxieuses (C57BL/10).
 - La stimulation électrique du raphé augmente le niveau d'anxiété
 - L'inhibition de la synthèse de sérotonine au niveau du raphé diminue les comportements de peur
- Un taux élevé dans la zone PAG est associé à une anxiolyse.
- Système complexe avec de nombreux types et sous-types de récepteurs (5HT1 à 5HT7, sous types a, b, c...).

■ Les différents types de récepteurs à la sérotonine

■ Action sur les récepteurs 5HT₁ (Anxiolytique)



■ Action sur les Récepteurs 5HT_{2, 3 et 4} (Anxiogénique, sauf 5HT_{2B})



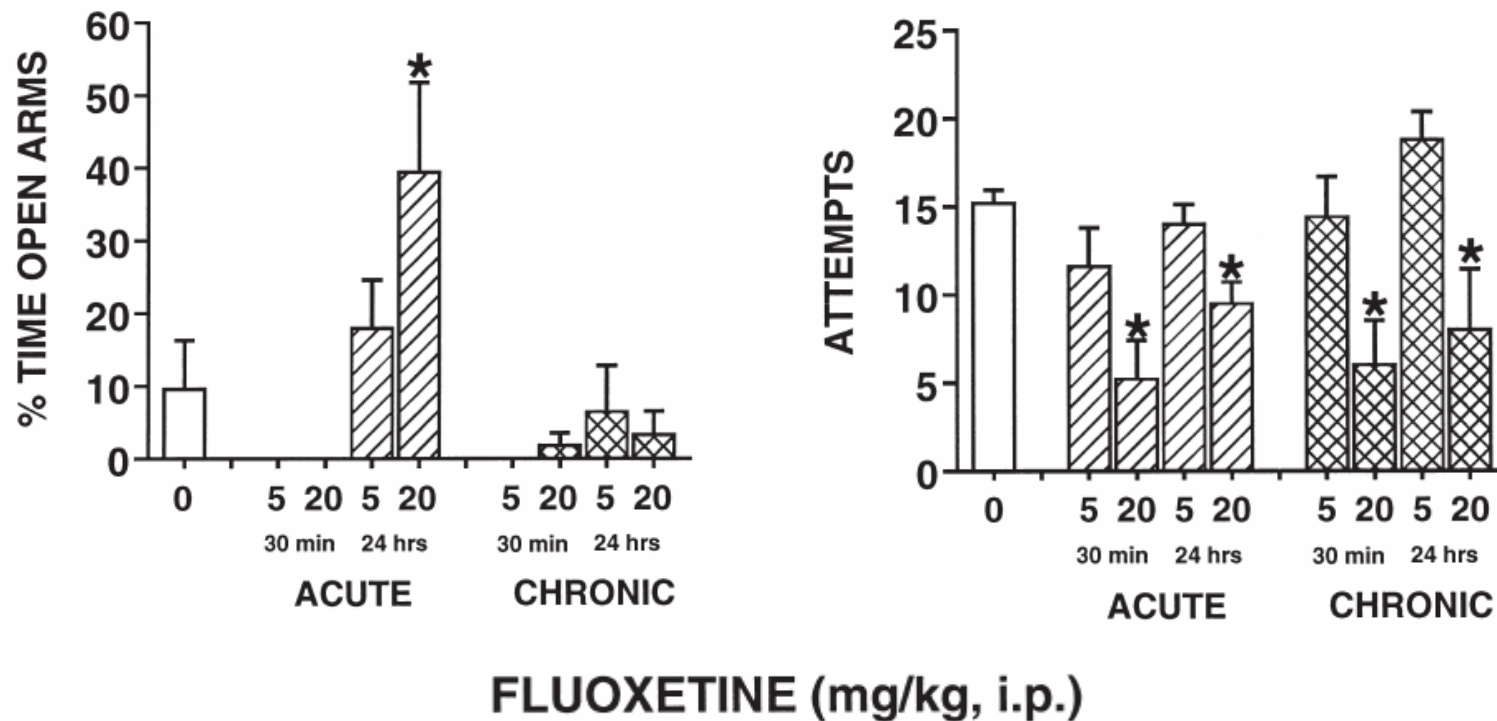
- Action d'agents pharmacologiques sur le système 5HT
 - Les agonistes aux récepteurs 5HT₁
 - Anxiolytiques avec peu d'effets secondaires
 - Exemple de la Buspirone qui est l'alternative actuelle aux benzodiazépines
 - Les agonistes / antagonistes aux récepteurs 5HT_{2 et 3}
 - Les antagonistes 5HT_{2A} et 5HT_{2C} sont anxiolytiques, ainsi que les agonistes 5HT_{2B}
 - Exemple de la Ritansérine (antagoniste 5HT_{2C}) qui est anxiolytique

■ Action d'agents pharmacologiques sur le système 5HT

■ Les IRSS (inhibiteurs de recapture spécifique à la sérotonine) :

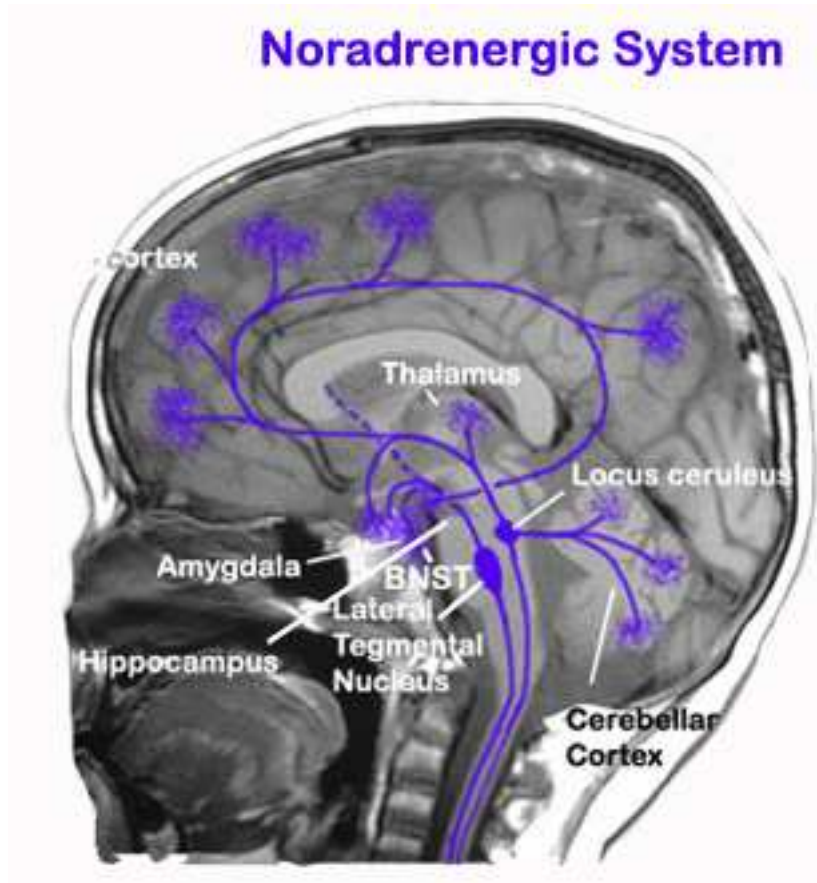
- Augmentation de la concentration en 5HT dans la synapse
- Globalement effets anxiolytiques sur les troubles anxieux

- Exemple de la fluoxétine = Prozac (Griebel et al. 1999)



■ Le Système Noradrénergique

■ Locus cœruleus



■ Actions au niveau central et périphérique

■ Le Système Noradrénergique

■ Au niveau périphérique activation du SNA sympathique

- Accélération du rythme cardiaque, du rythme respiratoire, vasodilatation des vaisseaux du cœur, du cerveau et des muscles squelettiques transformation de glycogène en glucose...

→ Réponse physiologique au stress (lutte / fuite)

■ Récepteurs β post-synaptiques

- β -bloquants

■ Récepteurs α_2 pré-synaptiques

- Agonistes α_2

■ Baisse de l'expression des signaux périphérique de l'anxiété / peur

■ Le système noradrénergique

■ Au niveau central

- Libération de Noradrénaline sur les régions limbiques et corticales.
- Activation du locus coeruleus en IRMf en situation de peur.

→ Éveil cortical de l'organisme en situation stressante

■ Globalement le rôle n'est pas forcément l'activation des processus anxieux, c'est plutôt en parallèle l'éveil cortical et la préparation physiologique de l'organisme au stress

■ Le système dopaminergique

- Cf. circuit de la récompense

■ Le neuropeptides

- Le CRF (cortico releasing factor)
- Vasopressine
- Neuropeptide Y
- Cholécystokinine (CCK-4)

- Approche étho-expérimentale des comportements anxieux chez les rongeurs

- Comment modéliser la phobie, les attaques de panique ou le stress post-traumatique à l'aide de tests comme le labyrinthe en croix surélevé ou le test de l'exploration libre ?

- La validité écologique de ces tests est discutable

- Approche étho-expérimentale : Mesurer dans des conditions de laboratoire des comportements observés en milieu naturel

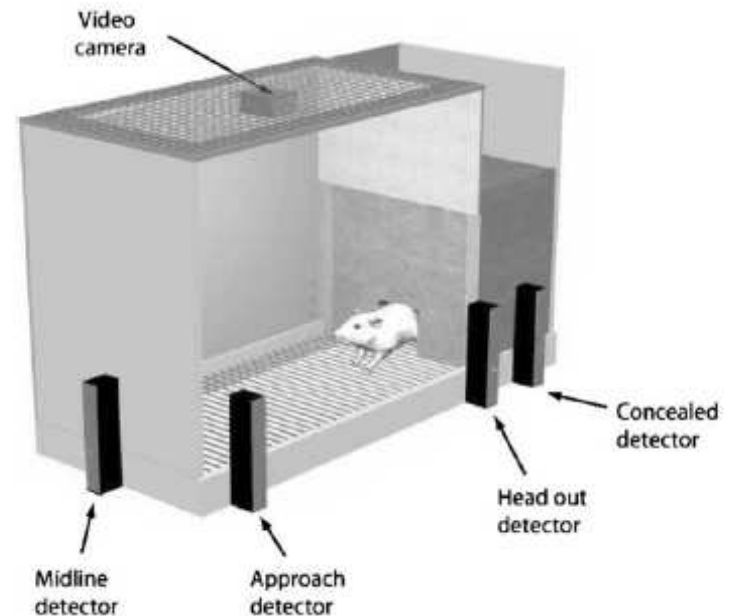
- Comportements défensifs (fuite, immobilisation, attaques défensives, enfouissement, vocalisations...)

- Test d'exposition à une odeur de prédateur : un modèle de phobie ?

- Valeur écologique forte
- Problème des lignées de laboratoire
- Contrôle de la nouveauté

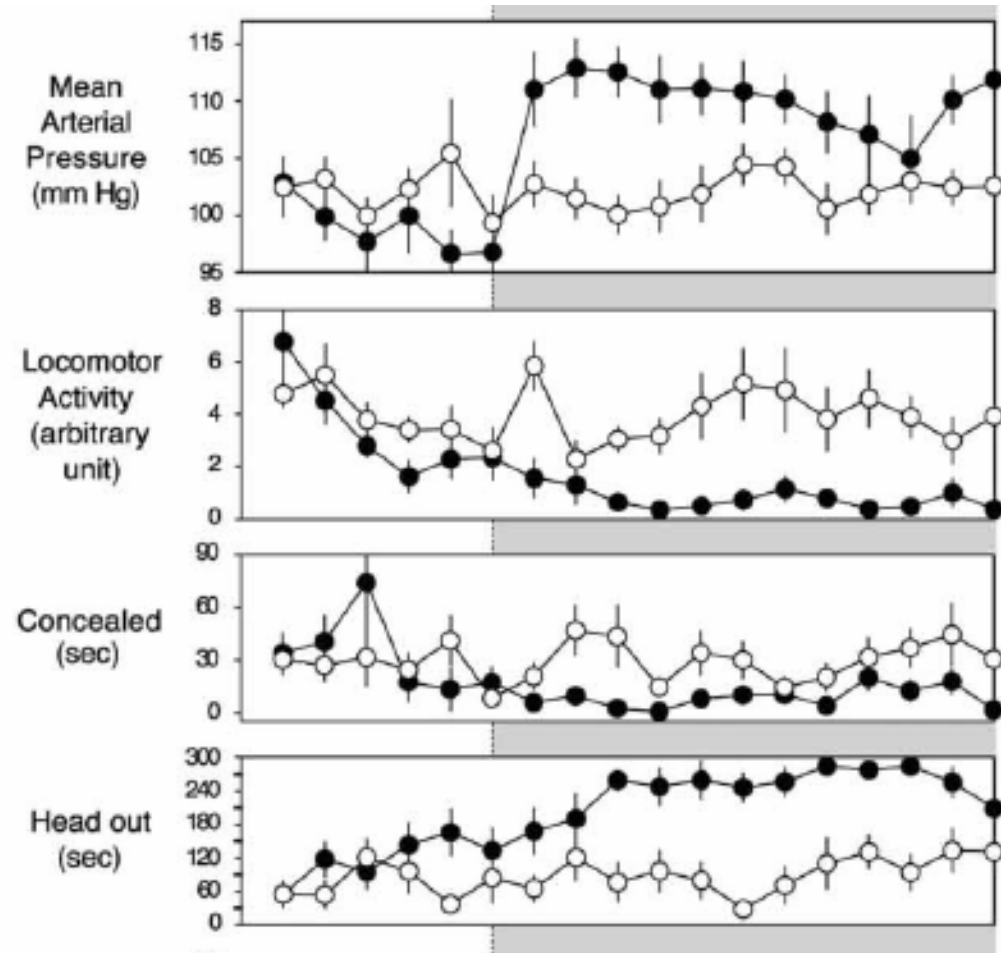
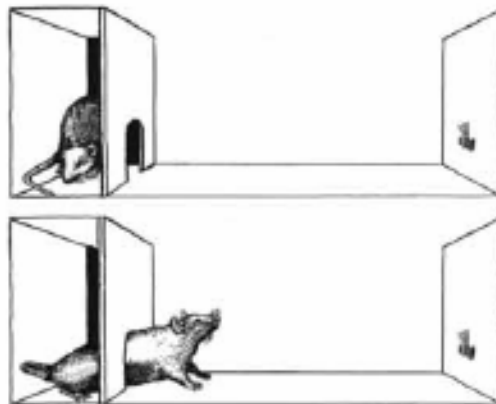
- Exposition à l'odeur d'un collier de chat

- Augmentation du rythme cardiaque et de la sécrétion de corticostérone
- Activité C-fos dans des régions spécifiques à l'anxiété
- Effets anxiolytiques du Midazolam

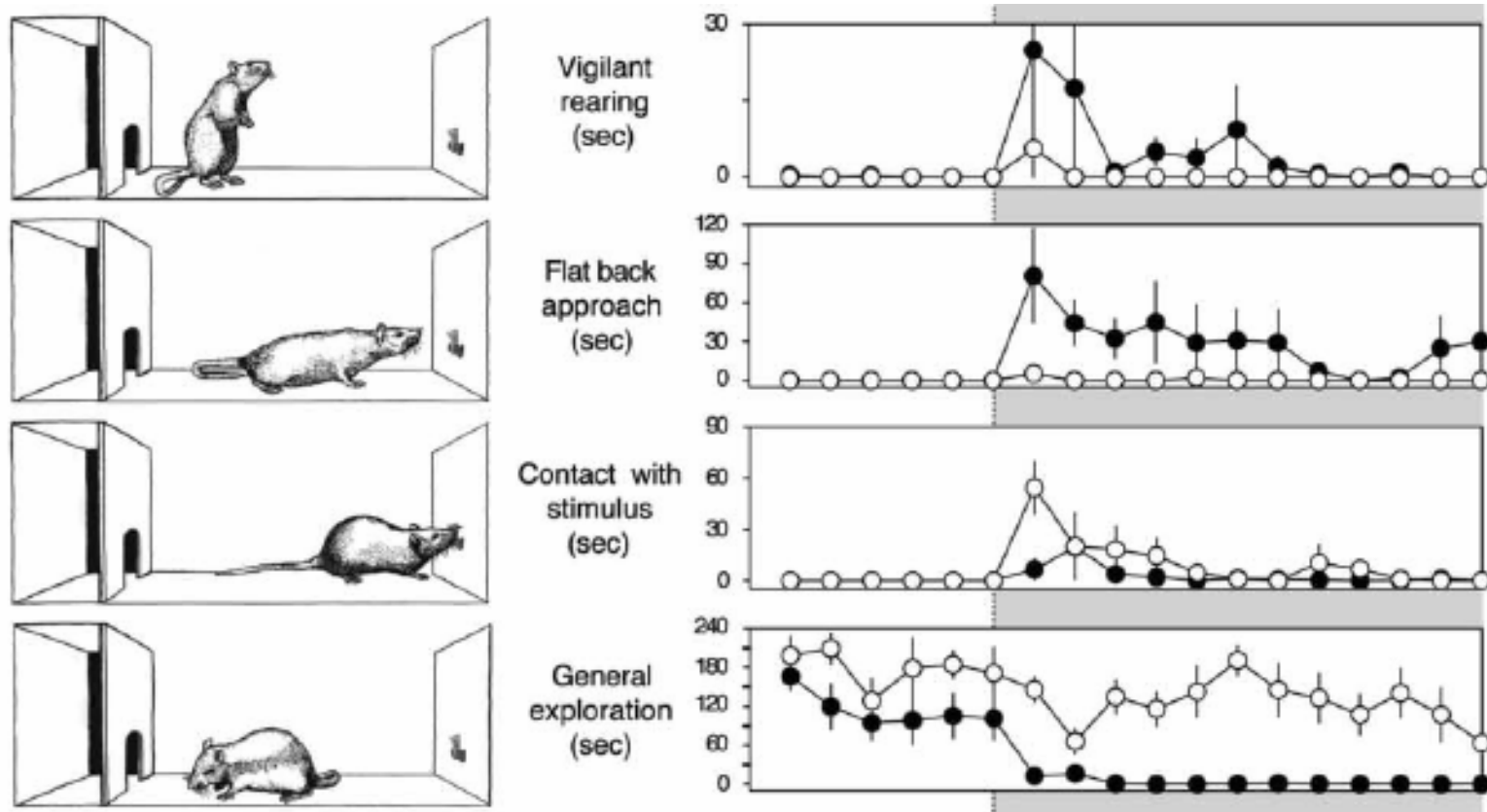


- Exposition à l'odeur d'un prédateur (collier de chat) chez le rat Dielenberg et al. (2001)

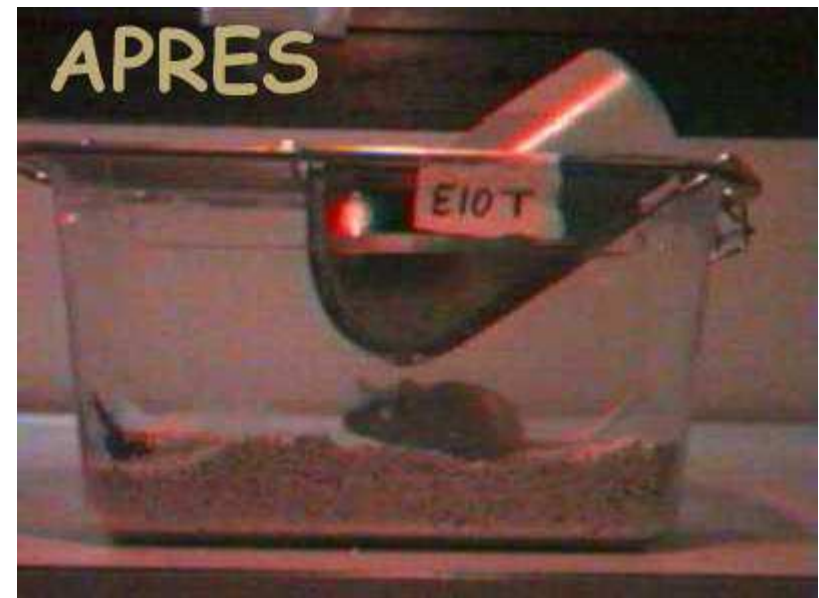
DAY 1 baseline (○)
versus
DAY 2 cat odor (●)



- Exposition à l'odeur d'un prédateur (collier de chat) chez le rat Dielenberg et al. (2001)



- Exposition à des fèces de chat chez des souris BALB/c
 - élévation du taux de corticostérone
 - Comportements d'évitement
 - Comportements d'enfouissement



- Le test d'enfouissement défensif
 - Comportement naturel
 - Cadavres de congénères
 - Nourriture associée une pathologie
 - Prédateur vivant



■ Le test d'enfouissement défensif

■ Lésions du septum médian ou latéral, Menard et al. (1996)

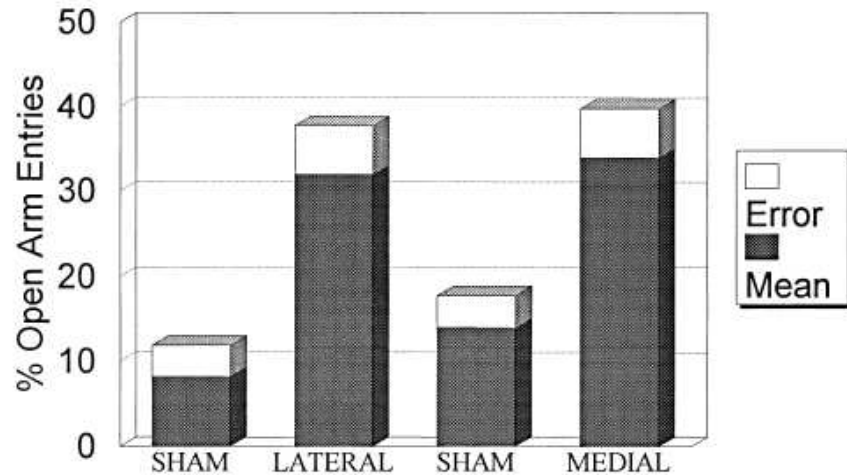


FIG. 3. Mean \pm SE percentage of entries into open-arms by rats with sham or electrolytic lesions of the lateral or medial septum.

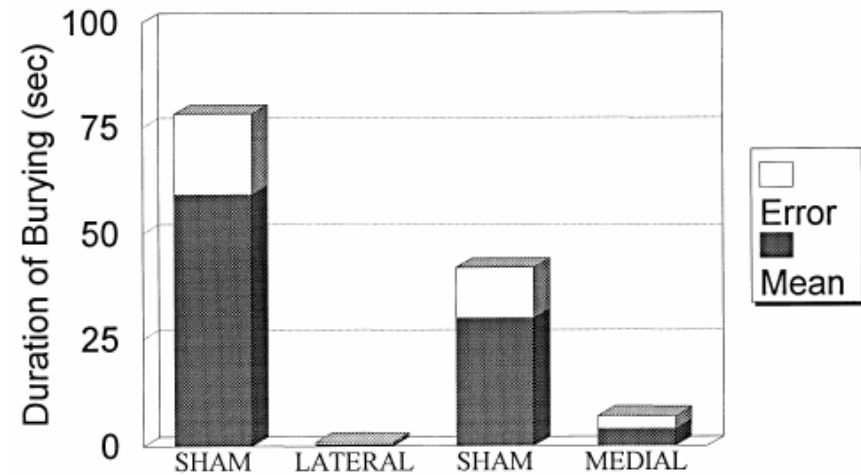
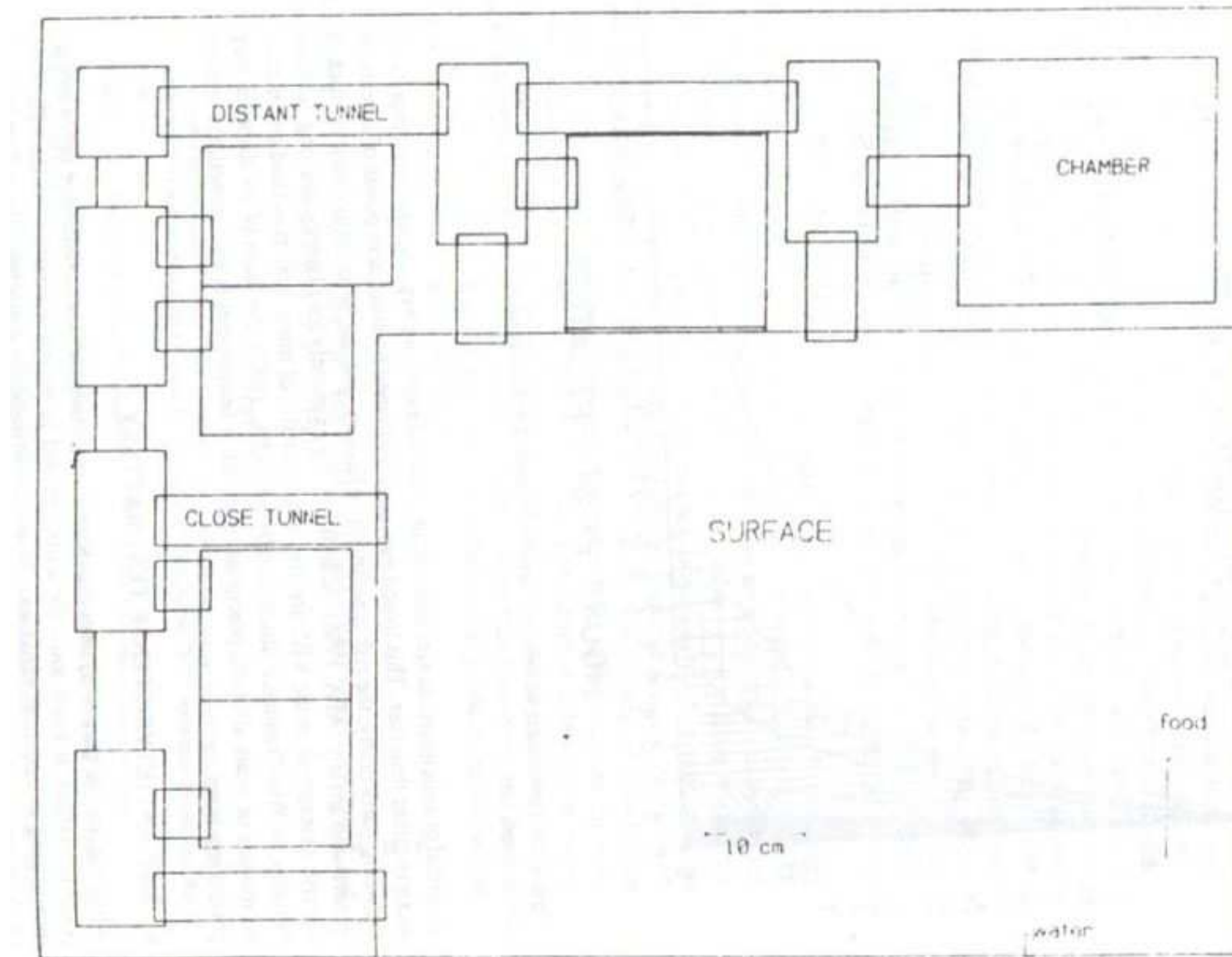


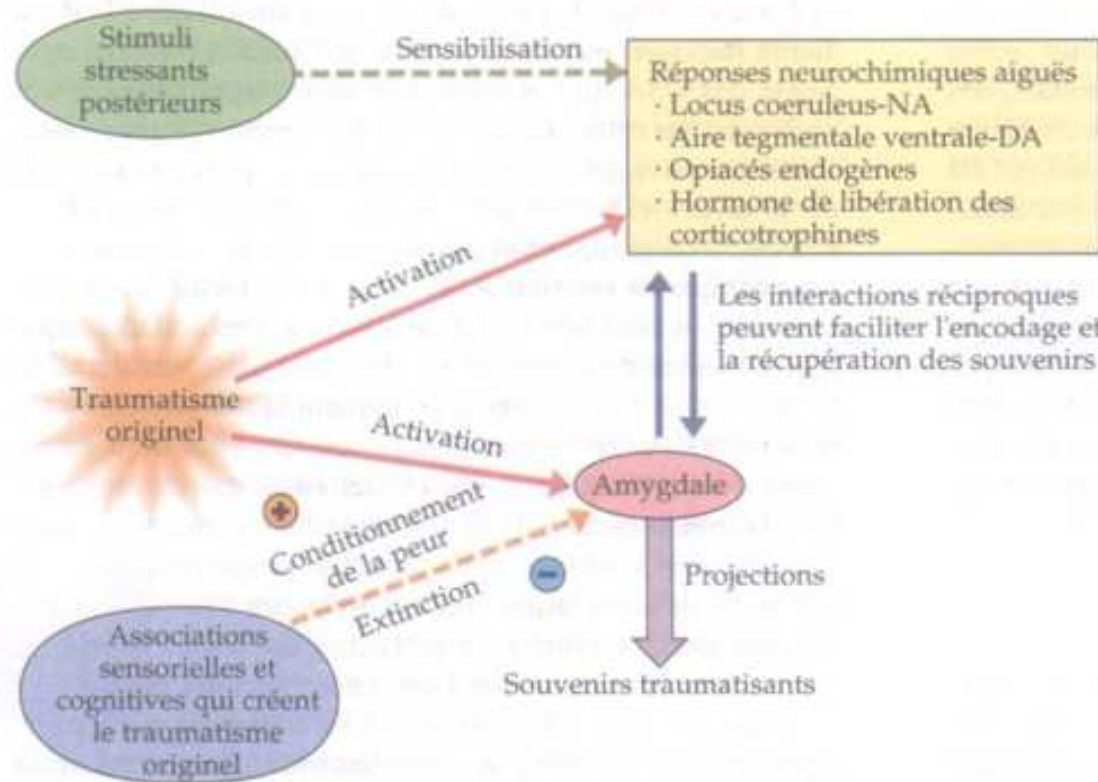
FIG. 4. Mean \pm SE duration of burying by rats with sham or electrolytic lesions of the lateral or medial septum.

- L'exposition à un prédateur vivant et la réexposition au contexte de rencontre comme modèle de stress post traumatique ?



■ Le Visible Burrow System

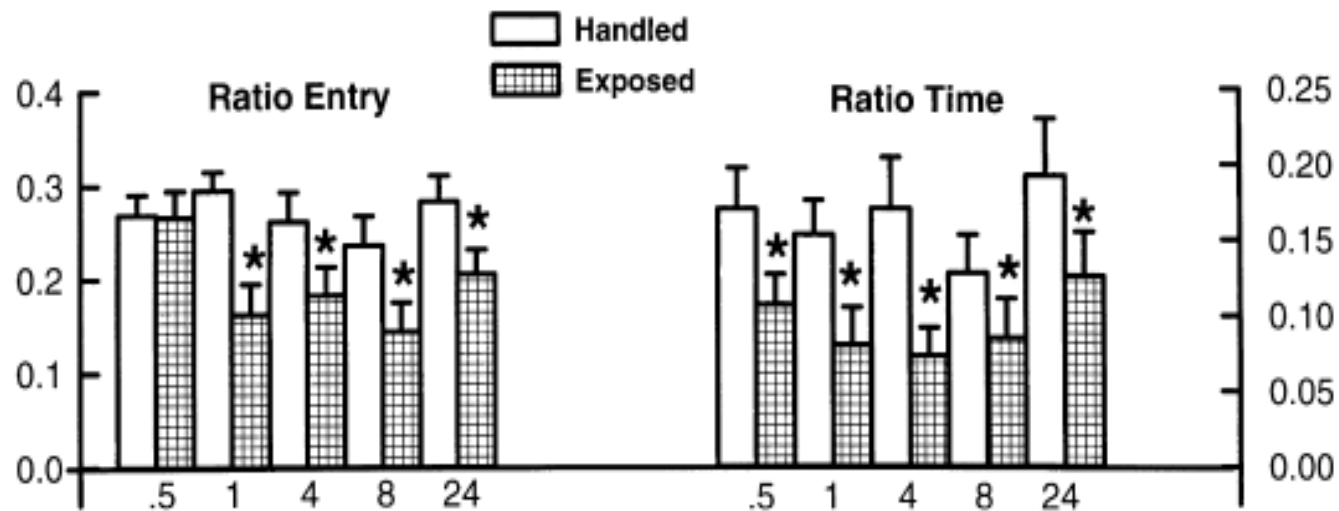




16.20 Modèle nerveux de la maladie du stress post-traumatique

Le traumatisme originel active deux systèmes, l'un situé dans le tronc cérébral qui sensibilise le sujet aux futurs stimuli stressants, l'autre dans l'amygdale qui conditionne une réaction de peur prolongée.

Symptômes :	Région du cerveau
Flashes-back, souvenirs importuns	Cortex, hippocampe
Anxiété, Peur, Hypervigilance	Locus coeruleus, aire tegmentale ventrale
Expression faciale de peur	Noyau du trijumeau, et noyau moteur facial
Anhédonie, dépression	Noyau accumbens
Sursauts	Formation réticulaire
Hyperventilation	Centre respiratoire médullaire
Activation sympathique :	Hypothalamus latéral
tachycardie, accroissement de la pression sanguine	
Activation parasympathique :	
diarrhées, accroissement de la miction	Noyau du nerf vague



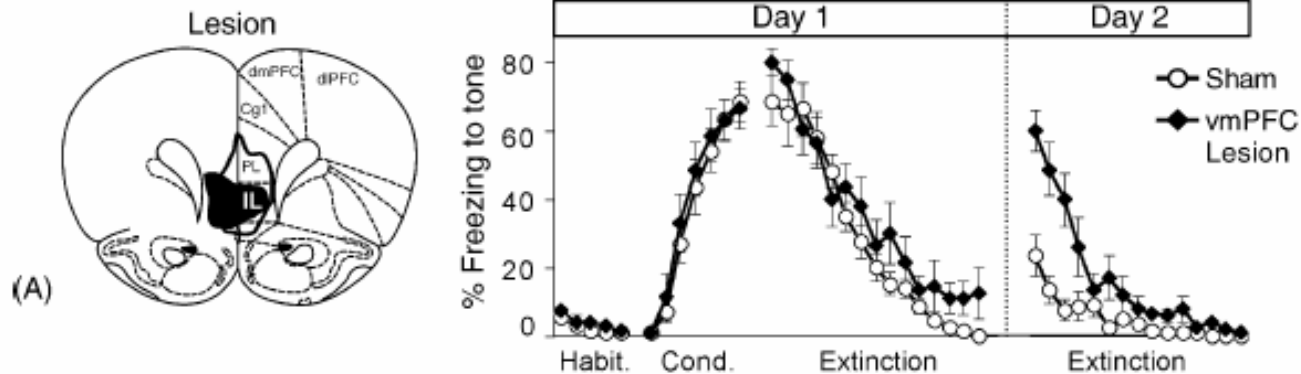
Nombre d'entrées et temps passé dans les bras ouverts d'un labyrinthe en croix surélevé par des rats testés 30 minutes à 24h après une exposition à un chat. Des résultats comportementaux et physiologiques de l'exposition au chat sont encore présents 3 semaines après l'exposition. Adamec et al. (1998)

Des phénomènes de LTP (potentialisation à long terme) ont notamment été démontrés dans les circuits reliant l'amygdale et la zone grise Périaqueducule.

■ Implication du cortex préfrontal dans le stress post traumatique : comparaison d'un modèle animal et de données IRMf chez l'homme (Milad et al. 2006)

■ Conditionnement à la peur chez le rat puis Extinction du comportement de peur conditionnée par la suppression de l'association SC / SI

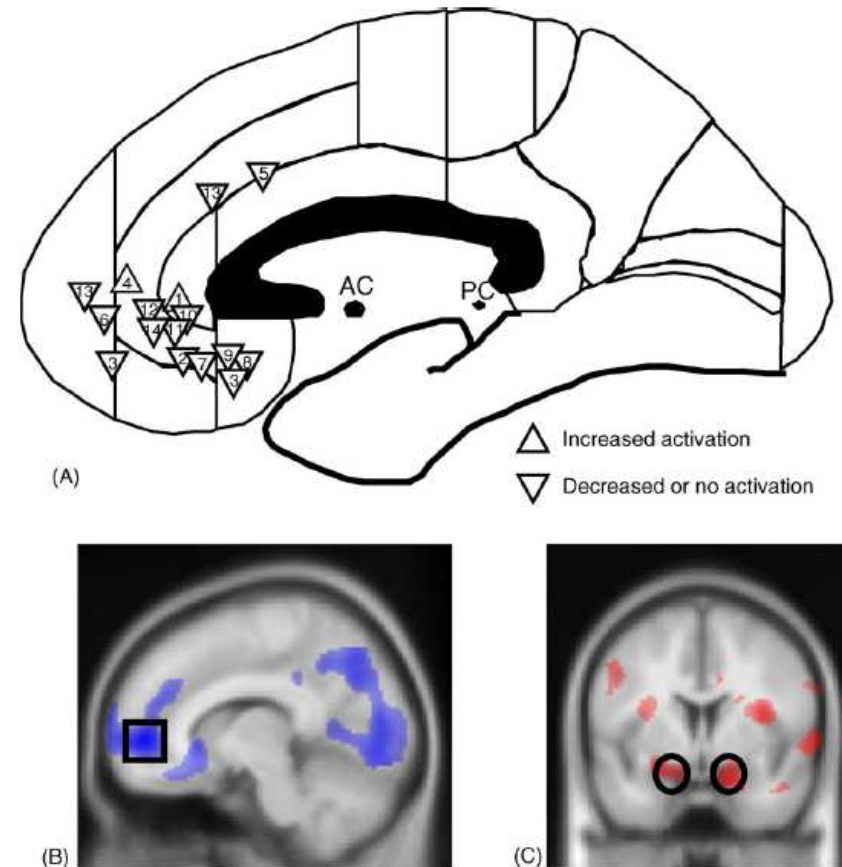
■ Le processus de compétition entre mémoire d'extinction et mémoire de conditionnement contrôle l'expression de la peur.



Des lésions au niveau du cortex préfrontal chez le rat réduisent l'effet de la mémoire d'extinction

- Une confrontation de ces données « animales » à des données IRMf chez l'homme montre une hypoactivité du cortex préfrontal chez des patient PTSD en situation de rappel de la situation stressante.

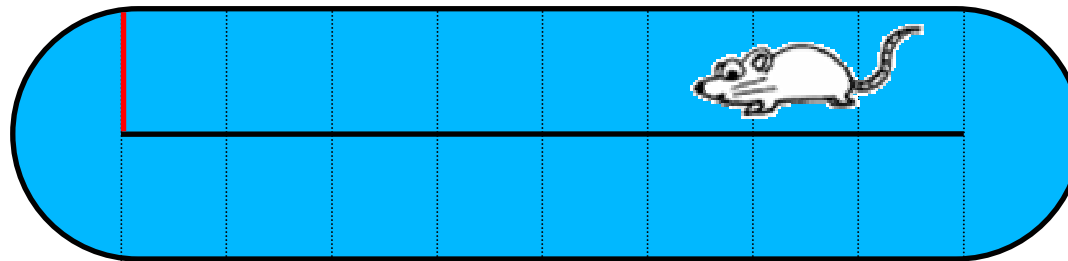
- Ce déficit est également relié au dysfonctionnement de l'amygdale



■ Modélisation des attaques de panique

■ Test de réaction à un expérimentateur humain chez le rat sauvage (Blanchard et al. 1988) puis chez la souris face à un rat (Griebel et al. 1996 ; Mouse Defense Test Battery)

■ Différentes phases de tests : exploration, approche lente, approche rapide, fuite impossible, exploration contextuelle)

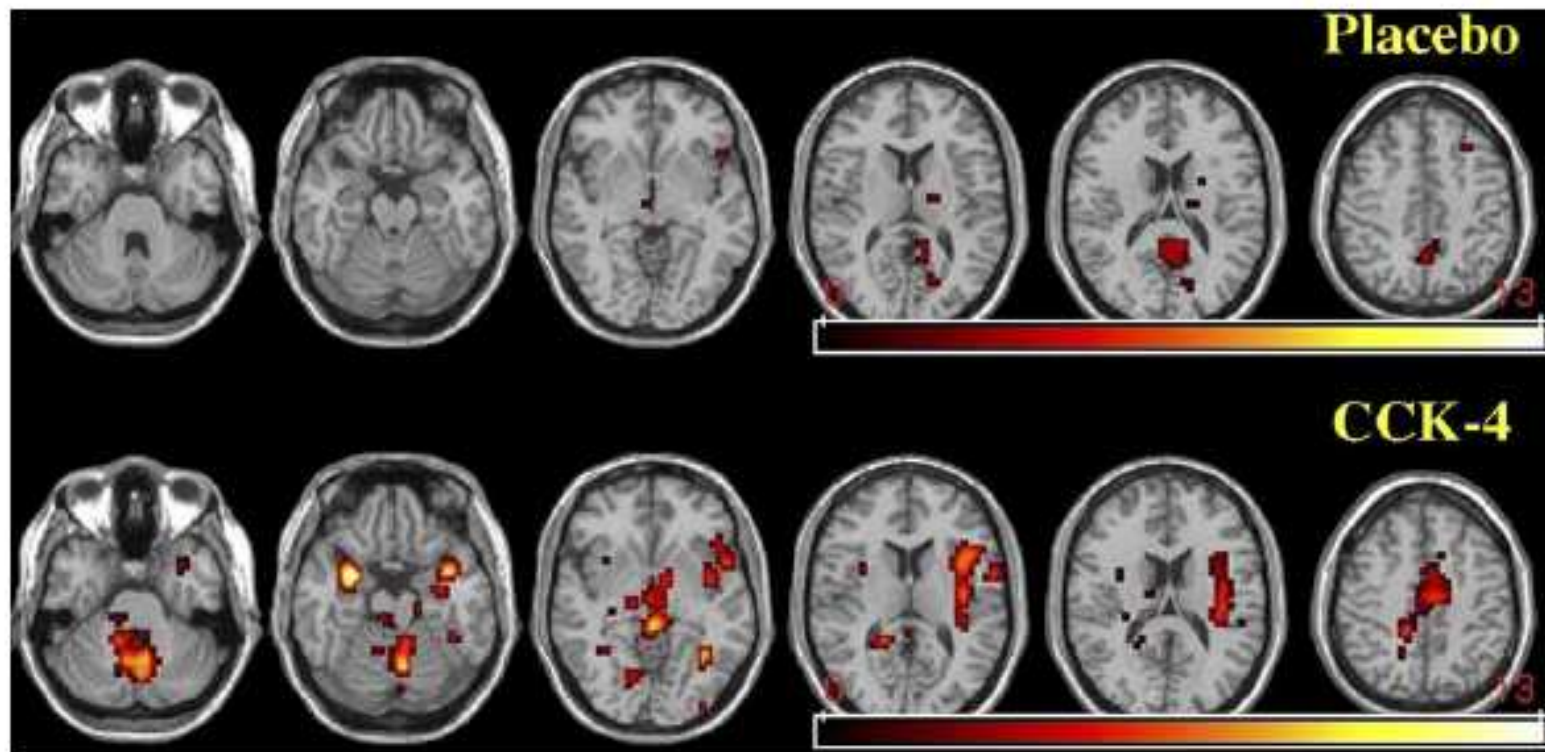


■ Selon le contexte on observe des réactions d'anxiété, mais aussi de fuite, de menace, de vocalisation ou d'attaque qui pourraient refléter de la peur panique

■ Modélisation des attaques de panique

- Ces dernières réactions répondent différemment par rapport aux réponses anxieuses sur le plan pharmacologique
 - Alprazolam (agoniste BZ)
 - Fluoxetine (Inhibiteur de recapture de 5HT)
- Similitudes des réponses comportementales de « rats » et d'étudiant(e)s américain(e)s. Blanchard et al.

- Modélisation des attaques de panique



IRMf chez des patients placebo ou ayant reçu une injection de Cholecystokinine afin de provoquer expérimentalement une attaque de panique. Schunck et al. (2006)