

# DEPRESSION ET NEUROPLASTICITE : DES DECOUVERTES NEUROANATOMIQUES AUX NOUVELLES STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Marie-Helene Polis<sup>1</sup>, William Pitchot<sup>2</sup>, Marc Ansseau<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Assistante en psychiatrie, CHU Liège*

<sup>2</sup> *Chef de service associé, CHU Liège*

<sup>3</sup> *Chef de service de psychiatrie, CHU Liège*

**KEYWORDS:** depression, hippocampus, neurogenesis, neuroplasticity, antidepressive agents

## **ABSTRACT**

The antidepressants action cannot be understood only by the neurochemical approach and the monoaminergic theory. In particular, that model does not explain the time lag between the acute chemical modulations induced by the antidepressants and the delayed clinical response. Many hypothesis have been developed to specify the antidepressants action, each of them implicating different mechanisms of receptors regulation. In the same way, the advanced knowledge in neuroanatomy leads towards the existence of specific lesions in this pathology. Indeed, there is, in depression, a neuronal loss focused on some regions forming the cortico-striato-pallido-limbic-thalamic tract. These anatomical changes are reduced after antidepressant treatment. Accordingly, in the last decade, a new pathophysiological concept of affective disorders has emerged. This concept integrates preferentially molecular and cellular antidepressants-induced changes leading to rehabilitation of synaptic activity and neuronal trophism. In this article, we synthesize the current knowledge about the anatomical abnormalities observed in depression, and about the pathophysiological mechanisms that account for these ones. The central phenomenon in neuroplasticity turns around neurogenesis. This process takes place in the dentelate gyrus of hippocampus, where promoter cells enter in division, differentiate and become able to migrate to specific regions of the central nervous system and to integrate into it. Neurogenesis is stimulated by neurotrophic factors, including the BDNF (brain derived neurotrophic factor) and by a lot of environmental situations. An inhibition of neurogenesis is attributed to the excess of glucocorticoids seen in stress situations like depression. Moreover, the neuronal loss in major depression is also caused by an excessive concentration of glutamate in synapsis that can lead cells to apoptotic process. Recently, it has been demonstrated that the clinical effects of the antidepressants are correlated to an elevation of neurogenesis in the dentelate gyrus. In this article, we finally present some potentially therapeutic strategies actually being studied, being aware that neuroplasticity is still a new concept (if the anxiety-depressive pathology is considered) and that it thus must be seen with that reserve.

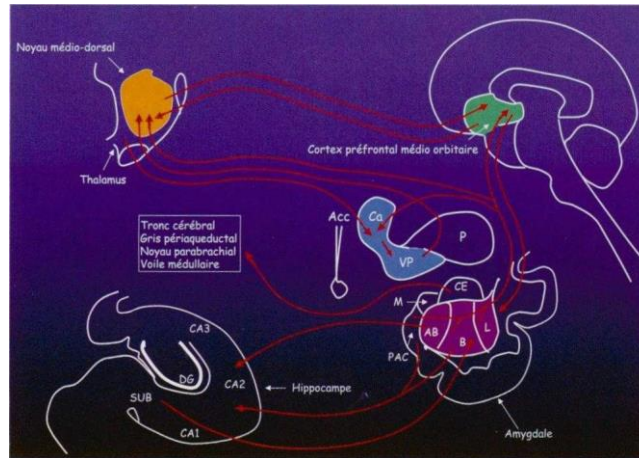
## Introduction

La découverte que le traitement par réserpine, qui diminue les taux de mono-amines, entraîne des syndromes dépressifs a conduit à l'hypothèse que la dépression était provoquée par un abaissement des taux circulants de mono-amines, en particulier la noradrénaline et la sérotonine. Cette hypothèse a pris de l'ampleur suite à la découverte de l'effet antidépresseur de certaines drogues, comme les IMAO, qui bloquent la dégradation de la noradrénaline et la sérotonine. Le modèle neurochimique de la dépression ne permet cependant pas de comprendre le délai d'action des antidépresseurs, qui contraste avec la modulation biochimique immédiate qu'ils induisent. Plusieurs hypothèses ont alors mené à l'idée que les antidépresseurs pourraient induire des événements moléculaires en cascade, aboutissant au recrutement de facteurs neurotrophiques aptes à restaurer l'activité synaptique et le trophisme neuronal. Cette approche de la dépression s'accorde avec le concept de plasticité neuronale. En effet, alors que l'on a pensé jusqu'il y a peu que la genèse de neurones ne pouvait se produire que pendant le développement du cerveau, les études des dernières années ont démontré l'existence de processus de neurogènes dans le cerveau adulte chez certains animaux de même que chez l'être humain. L'application de ce concept à la pathologie dépressive s'appuie également sur les découvertes neuroanatomiques de ces dernières années, qui mettent en évidence l'existence de lésions neurologiques spécifiques de la dépression de même qu'une certaine récupération volumétrique de ces régions après traitement antidépresseur. Dans cette revue de littérature seront développés successivement les connaissances neuroanatomiques actuelles de la pathologie dépressive, les mécanismes physiopathologiques susceptibles de sous-tendre ces anomalies anatomiques, l'impact des antidépresseurs sur les processus de neurogènes et les perspectives thérapeutiques potentielles qui en découlent.

## NEURO-ANATOMIE DE LA DÉPRESSION

Des changements anatomiques ont été observés dans la dépression au niveau de l'hippocampe, l'amygdale, le noyau caudé, le putamen et le cortex frontal. Toutes ces structures sont interconnectées et forment le circuit limbico-cortico-striato-pallido-thalamique (*cf figure 1*). Les connaissances en matière de neuro-anatomie de la dépression se basent sur l'imagerie structurelle (par IRM neuromorphométrique) *in vivo* et *post-mortem*, ainsi que sur les corrélations avec l'imagerie fonctionnelle (pet-scan). Par ailleurs, les études histopathologiques concernant ces mêmes structures montrent elles aussi l'existence de lésions spécifiques.

**Figure 1.** Le circuit limbico-cortico-striato-pallido-thalamique



Ce schéma représente les connexions réciproques entre les différentes composantes du circuit limbico-cortico-striato-pallido-thalamique. Il implique le cortex préfrontal médio orbitaire, le noyau médio-dorsal du thalamus, le noyau caudé, le pallidum ventral, l'amygdale et l'hippocampe.

**Striatum :**

*Acc*: nucleus accumbens

*Ca*: caudate

*P*: putamen

*VP*: ventral pallidum

**Amygdale :**

*AB*: accessory basal nucleus

*B*: basal nucleus

*L*: lateral nucleus

*M*: médial amygdaloïd nucleus

*CE*: central amygdaloïd nucleus

*PAC*: periamygdaloïd nucleus

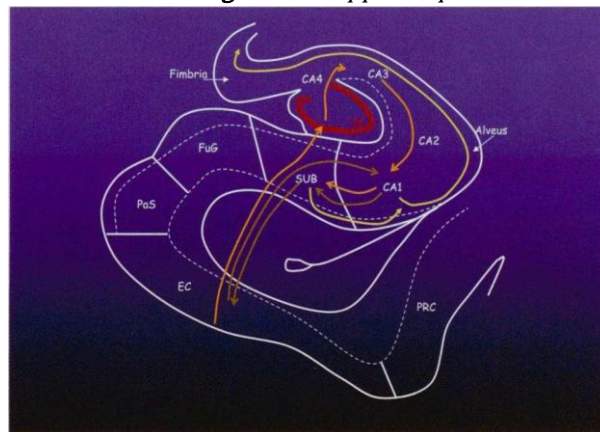
**Hippocampe :**

*CA 1, 2, 3*: couches de cellules apicales

*SUB*: subiculum

*DG*: dentate gyrus

**Figure 2.** L'hippocampe



Ce schéma représente l'hippocampe et ses connexions internes.

Les flèches brunes représentent la voie directe de la couche 3 du cortex entorhinal (EC) vers la couche de cellules apicales CA 1 et vers le subiculum (SUB). L'information peut alors retourner vers le cortex entorhinal ou peut entrer dans l'alveus et la fimbria pour influencer la neurotransmission dans d'autres régions corticales (en jaune). Les flèches oranges représentent les voies afférentes. Les axones arrivant du cortex entorhinal entrent dans le gyrus dentelé (DG). De là, les cellules de la couche granulaire se projettent sur les neurones pyramidaux de la région CA3 qui envoient des fibres éfférentes vers l'alveus (en jaune) ou des fibres collatérales vers CA1. Les cellules pyramidales de CA1 se projettent alors vers le subiculum (en brun) ou vers l'alveus (en jaune).

*PRC*: perirhinal cortex

*PaS*: parasubiculum

*FuG*: fusiform gyrus

## ÉTUDES STRUCTURELLES ET FONCTIONNELLES

Les études structurelles in vivo et post-mortem réalisées chez les patients dépressifs ont montré que l'évolution à long terme de la pathologie s'accompagnait d'anomalies anatomiques significatives en comparaison aux mesures faites chez les sujets sains. Parmi ces anomalies, on observe principalement une réduction de substance blanche au niveau du cortex préfrontal, médial et orbitaire, une atrophie de l'hippocampe et du striatum ventral ainsi qu'une dilatation du troisième ventricule (Beyer et Krishnan 2002 ; Drevets 2001 ; Olié et al., 2004). Seules seront développées ici les données concernant l'hippocampe et l'amygdale étant donné que ces deux structures sont les plus étudiées à ce jour.

### L'HIPPOCAMPE

Pour rappel, l'hippocampe est une structure temporale sous-corticale bilatérale avec une organisation laminaire, chacune des couches ayant son propre circuit caractéristique (*cf figure 2*). Il a plusieurs fonctions, mais est surtout connu pour son rôle dans l'apprentissage et la mémoire, en particulier dans la consolidation de la mémoire à court terme en mémoire explicite à long terme. De plus, il semble actuellement que cette structure est également impliquée dans la modulation des réponses émotionnelles (Kempermann, 2002). Cette structure a été étudiée de manière approfondie chez les patients déprimés. Il existe de nombreuses études témoignant de l'implication de l'hippocampe dans les phénomènes d'apprentissage et de mémoire, et d'un déficit de ces fonctions dans la dépression. Campbell et al. (2004) ont récemment publié une méta-analyse dans laquelle ils comparent les différentes *études morphologiques* centrées sur l'hippocampe. Leurs résultats montrent une réduction volumétrique plus importante chez des patients dépressifs de longue date. L'ancienneté de la pathologie dépressive semble donc être le facteur critique de la réduction du volume de l'hippocampe. Selon une autre méta-analyse, il existe une réduction du volume de l'hippocampe de 8 % à gauche et 10% à droite en comparaison avec des sujets sains, pour des dépressions unipolaires uniquement (Videbech et Ravnikilde, 2004). Il est vrai que ce phénomène anatomique n'est pas spécifique de la dépression puisqu'il se rencontre dans d'autres troubles comme la maladie d'Alzheimer. Pourtant, il a récemment été démontré pour la première fois qu'un traitement antidépresseur permet, dans les troubles de l'humeur, une récupération volumétrique de l'hippocampe (Sheline et al., 2003). Cette dernière découverte authentifie d'autant plus l'importance du fonctionnement de l'hippocampe dans la pathologie dépressive. Les données issues de *l'imagerie fonctionnelle* concernant cette structure restent à l'heure actuelle divergentes. Trois études récentes (Kimbrell et al., 2002 ; Saxena et al., 2002 ; Drevets et al., 2002) n'ont pas observé de différences métaboliques entre patients dépressifs et sujets contrôles alors que deux rapports de VIDEBECH et al montrent une élévation du débit sanguin et du métabolisme dans l'hippocampe, le cervelet, le gyrus cingulaire antérieur et les ganglions de la base, chez les patients dépressifs (Videbech et al., 2001 ; 2002). Il s'agirait des lors d'une activité métabolique compensatoire, face à la réduction de masse de l'hippocampe. Une étude récente a mis en évidence une diminution de métabolisme dans l'hippocampe chez des patients traités par fluoxétine. Cette réduction n'était pas présente chez les patients traités par placebo (Mayberg 2002). Il ne faut pas, toutefois, oublier la part d'hérédité qui intervient dans les variations morphométriques de ces différentes structures. Lyons et al. (2001), entre autres, ont démontré à travers une étude longitudinale sur des singes l'importance que peuvent avoir les facteurs héréditaires sur la taille

de l'hippocampe. Gilbertson et al. (2002) ont quant à eux montre qu'une réduction du volume de l'hippocampe peut conférer une vulnérabilité aux troubles psychiques liés au stress.

## **L'AMYGDALE**

Les études volumétriques réalisées au niveau de l'amygdale sont divergentes (Sheline et al., 1998 ; Bremner et al., 2000), probablement parce que cette structure est difficile à mesurer. L'imagerie fonctionnelle montre par contre chez les patients dépressifs une hyperactivation de l'amygdale gauche, qui se normalise sous traitement, et cette activation serait corrélée avec la sévérité des symptômes. Le métabolisme de l'amygdale diminue parallèlement à la réponse clinique aux traitements antidépresseurs. La persistance d'une augmentation métabolique pendant les phases de rémission serait associée a un risque plus élevé de rechute (Drevets 2003).

## **ÉTUDES HISTOPATHOLOGIQUES**

Les études histopathologiques ont mis en évidence une réduction de la taille des neurones au niveau du cortex orbitofrontal, une réduction du nombre et de la taille des cellules gliales dans le cortex préfrontal et fronto-orbitaire, ainsi qu'une diminution de l'épaisseur du cortex et du volume des ganglions de la base (Manji et al., 2001 ; Rajkowska, 2000a, 2000b). Les anomalies gliales observées au niveau du cortex préfrontal, médial et orbitaire ainsi qu'au niveau du cortex cingulaire antérieur sont les résultats les plus valides, retrouvés à la fois dans les troubles unipolaires et bipolaires, et semblent être spécifiques aux troubles de l'humeur (Rajkowska, 2000a). Des études histopathologiques post-mortem ont montré, au niveau de l'amygdale, une réduction du nombre de cellules gliales dans la dépression, sans modification du nombre de neurones (Bowley et al., 2002). Le nombre de cellules peut, lui, être augmenté dans l'hypothalamus, ce qui pourrait être corrélé aux signes neurovégétatifs présents dans la dépression (Fossati et al., 2004).

## **MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES**

### **LE RÔLE DES GLUCOCORTICOÏDES**

Le stress que l'on retrouve dans les troubles de l'humeur engendre une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire et par ce biais une élévation des taux de glucocorticoïdes. Or il est intéressant de noter que l'hippocampe possède un grand nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes et est donc très sensible à leur action (Lopez et al., 1998).

Une augmentation prolongée des concentrations de glucocorticoïdes peut avoir différentes conséquences :

- une atrophie des arborisations dendritiques et une réduction de longueur des dendrites apicales au niveau CA3, objectivées chez le rat et les primates non humains.
- une inhibition de la neurogénèse de l'adulte.

- des effets neurotoxiques avec une atrophie des cellules de la couche C3.
- une réduction de la capacité des neurones à faire face à d'autres agressions.

Ces altérations sont observées dans la dépression, mais également dans la maladie de Cushing et dans le stress post-traumatique (Sapolski, 2000a).

Cependant, plusieurs études récentes nuancent l'importance de ce phénomène. Malberg et Duman (2003) ont montré une réduction des phénomènes de prolifération cellulaires chez des animaux en état de stress, sans élévation concomitante des taux de corticostérone. Plus récemment, Vythilingham et al. (2004) n'ont pas retrouvé dans leur étude de corrélation entre les taux de cortisone et les réductions de volume hippocampique ou les déficits mnésiques observés chez les sujets déprimés. Il semble donc que la réduction de prolifération cellulaire dans la dépression n'est pas directement ou uniquement due au cortisol, mais nécessite l'intervention d'autres mécanismes.

La CRH (Corticotropin Releasing Hormone) semble également jouer un rôle sur les effets à long terme des stress précoces de la vie, avec une répercussion sur le fonctionnement et l'intégrité de l'hippocampe. Ainsi, l'administration de CRH à des rats immatures réduit leurs capacités mnésiques tout au long de la vie. Ces déficits sont associés à une perte progressive des neurones de CA<sub>3</sub> et à une majoration chronique des taux de CRH. Ces effets peuvent survenir indépendamment d'une élévation des taux de corticoïdes (Reul et Holsboer, 2002).

## L'INHIBITION DES FACTEURS NEUROTROPHIQUES

Les neurotrophines sont une famille de facteurs de régulation qui interviennent dans la différenciation et la survie des neurones, de même que dans la transmission et la plasticité synaptique (Papatoutian et Reichardt, 2001). Elles comportent entre autres le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), les facteurs de croissance, les neurotrophines NT3, NT4 et NT6.

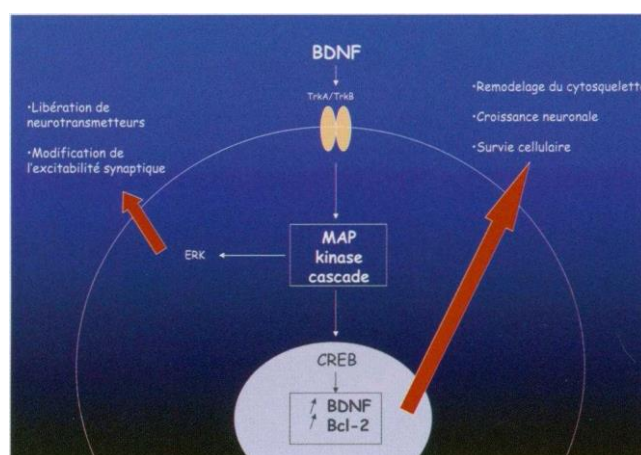
Le BDNF est un facteur de survie cellulaire important, implique dans toute une variété de situations physiopathologiques (*cf figure 3*). Il agit par l'intermédiaire de deux récepteurs : une tyrosine kinase de haute affinité (TrkA/TrkB) et un récepteur pan-neurotrophique (p75), de faible activité. Le BDNF est nécessaire pour la survie des neurones, mais a également des effets aigus sur la plasticité et la transmission synaptique, en favorisant la libération de glutamate, de GABA, de sérotonine et de dopamine (Goggi et al., 2002). De cette manière, il peut potentialiser autant la transmission excitatrice qu'inhibitrice.

Toutefois, le BDNF est surtout connu pour ses effets neurotrophiques et neuroprotecteurs à long terme. Libéré en cas de stress, le BDNF protège les neurones, en particulier noradrénergiques et sérotoninergiques d'agressions neurotoxiques (glutaminergiques, oxydatives ou consécutives à une élévation des corticoïdes) en court-circuitant leurs effets délétères lors du processus de mort cellulaire (apoptose). Il favorise en outre l'accroissement des connexions synaptiques axono-dentritiques. Dans les modèles animaux, des stress chroniques (comme l'immobilisation forcée, des situations de confrontation dominant - dominé, des traitements par glucocorticoïdes, etc.) entraînent une réduction des taux de BDNF et facilitent les dommages neuronaux dans l'hippocampe (Manji et al., 2002).



Le rôle central des récepteurs sérotoninergiques et  $\beta$ -adrénergiques dans la thérapeutique antidépressive et la régulation de la synthèse de l'AMP cyclique et de l'activité des protéines kinases a incité plusieurs chercheurs à s'intéresser plus spécifiquement aux facteurs de transcription directement en aval de l'AMP cyclique et particulièrement au CREB (AMP Cyclique Related Element Binding protéine), et à son site de reconnaissance sur l'ADN (CRE) (D'Sa et Duman 2002). Nibuya et al., (1996) ont trouvé une augmentation de l'expression de CREB et de l'immunoréactivité de CRE survenant à partir de 14 ou 21 jours de traitement antidépresseur, dans l'hippocampe, le cortex, l'amygdale et l'hypothalamus. Plusieurs résultats contradictoires ont cependant été publiés par la suite, ce qui relèguerait l'expression de CREB à un rôle intermédiaire par rapport au BDNF (Chen et al., 2001, Conti et al., 2002, Monnet 2004).

**Figure 3.** Les facteurs neurotrophiques



BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor

*TrkA et B* : Tyrosines kinases A et B

MAP kinase cascade : Mitogen Activated Protein kinase

ERK : Extracellular Response Kinase

CREB : Cyclic AMP Response Element Binding Protein

Bcl-2 : Facteur de protection et de survie cellulaire

Le BDNF, en se fixant sur son récepteur cellulaire, active par une série d'étapes intermédiaires la cascade enzymatique MAP. Il en découle des modifications rapides, via la protéine ERK : une libération de neurotransmetteurs et une modification de l'excitabilité synaptique. Cela va surtout, à plus long terme, favoriser l'expression de CREB et Bcl-2. Ceux-ci vont entraîner un remodelage du cytosquelette, une augmentation de la survie cellulaire et une augmentation des phénomènes de croissance cellulaire.

## STRESS ET NEUROGÉNÈSE

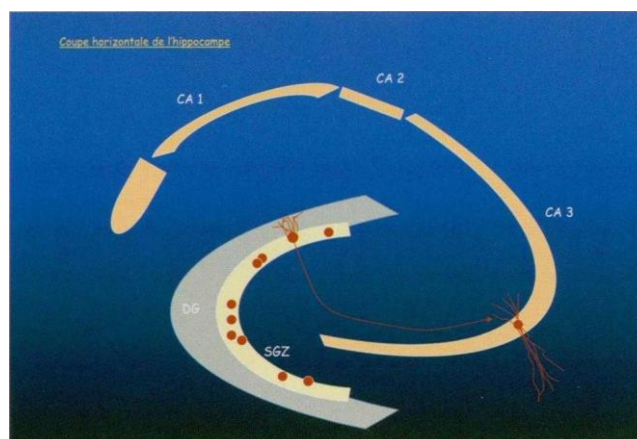
On a pensé jusqu'il y a peu que la genèse de neurones ne pouvait se produire que pendant le développement du cerveau et qu'il n'y avait donc pas de neurones néoformés dans le cerveau adulte. Les études des dernières années ont au contraire démontré l'existence de processus de neurogénèse dans le cerveau adulte chez certains animaux de même que chez l'être humain. Ce processus ne peut toutefois se produire qu'au niveau de deux zones spécifiques, l'une d'entre elles se trouvant dans l'hippocampe. Les neurones néoformés sont issus de progéniteurs situés dans la zone subgranulaire. Ils migrent ensuite dans la couche granulaire ou ils se différencient en neurones matures (Gould et Gross 2002) (*cf figure 4*). Il a récemment été démontré que ces cellules peuvent s'intégrer au circuit cellulaire de l'hippocampe et étendre des projections axonales dans les zones cibles appropriées (Van Praag et al., 2002).

En cas de stress, chez le rat, on observe un ralentissement des phénomènes de prolifération cellulaire, qui va de pair avec une réduction du volume de l'hippocampe (Czeh et al., 2002). Par contre, Tanapat et al. (2001) montrent quant à eux une diminution de la prolifération cellulaire mesurée peu de temps après un stress, mais une absence d'effet sur le nombre de cellules après 28 jours. Ils observent un moins grand nombre de cellules néoformées par rapport aux sujets contrôles, mais une augmentation de la survie cellulaire. Il existe donc des mécanismes qui s'activent en réponse au stress pour compenser ses effets négatifs sur la prolifération cellulaire. Le stress a également un effet délétère sur la survie cellulaire, mais après un temps d'exposition plus long (Pham et al., 2003).

Les phénomènes de neurogénèse sont régulés de différentes manières :

- les œstrogènes ont un effet stimulant sur la neurogénèse et induisent, chez le rat femelle, une production de nouvelles cellules granulaires. En cas d'ovariectomie, on observe une réduction significative de la prolifération cellulaire, effet réversible quand on administre des œstrogènes (Gould et al., 2000).
- la richesse environnementale favorise également la neurogénèse. L'apprentissage ou l'exercice physique stimulent la prolifération de précurseurs cellulaires (Kempermann 2002).
- chez le rat, l'apport de soins maternels induit des phénomènes de neurogénèse, effet constaté en parallèle à des plus grandes capacités d'apprentissage (Liu et al., 2000)

**Figure 4.** Le processus de neurogénèse



COUPE HORIZONTALE DE L'HIPPOCAMPE

Les phénomènes de neurogénèse sont observés dans le gyrus dentelé (GD). Des cellules promoteurs (en rouge) prolifèrent dans la zone subgranulaire du gyrus dentelé. Elles se différencient progressivement en neurones qui migrent ensuite dans la zone pour lesquels ils sont programmés.

CA 1, 2 et 3 représentés sur le schéma sont les couches de cellules apicales de l'hippocampe.

## NEUROTOXICITÉ DU GLUTAMATE

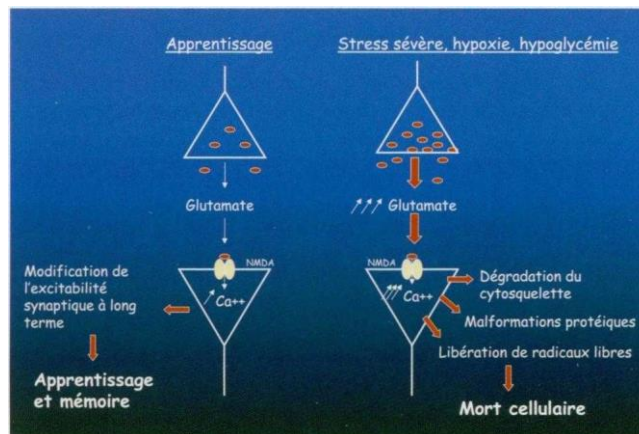
L'hippocampe est connu pour avoir un nombre important de neurones glutamatergiques. Durant les périodes de stimulations répétées, comme dans l'apprentissage, le glutamate s'accumule dans les synapses de l'hippocampe et se lie aux récepteurs correspondants. L'activation des



récepteurs NMDA entraîne une mobilisation de calcium. Celui-ci entre dans les neurones via des canaux voltage-dépendants, ou est libéré depuis le milieu intracellulaire. Le calcium active des changements à long terme dans l'excitabilité synaptique qui constituent probablement la base des processus mnésiques. Mais, en cas de stress sévère, d'hypoglycémie ou d'hypoxie, on observe un excès de glutamate dans la fente synaptique qui, à concentration suffisante, devient une excitotoxine. Un excès de calcium cytoplasmique est mobilisé, entraînant une suractivité des enzymes Calcium-dépendantes. Ce schéma entraîne alors une dégradation du cytosquelette, des malformations protéiques et une libération de radicaux libres, pouvant entraîner la mort cellulaire (apoptose) (Sapolsky 2000b). Les antagonistes des récepteurs NMDA atténuent l'atrophie des cellules pyramidales CA3 de l'hippocampe, suggérant également que l'atrophie survient, du moins en partie, suite à une transmission majorée du glutamate (Manji et al., 2003) (cf figure 5).

Sapolsky nuance cependant ce schéma en montrant combien, au-delà du glutamate, c'est la balance énergétique de la cellule qui détermine le processus de mort cellulaire. Le mécanisme NMDA-dépendant pris isolément ne semble pas suffisant pour expliquer les processus de dégradation cellulaire, notamment parce que la conduction NMDA est réduite quand les concentrations de glutamate augmentent. De plus, le retrait du glutamate ne peut se faire que via un cotransporteur sodique. Donc, en cas d'excès de glutamate, il faut un excès de sodium correspondant et une dépense énergétique importante via la Na/K ATP-ase. De plus, les protons libérés par le métabolisme anaérobie diminuent l'activité des récepteurs NMDA (Sapolsky 2000a ; 2000b). Tout cela suggère que le mécanisme d'atrophie et de mort cellulaire survient en réponse à des stress sévères ou prolongés qui, d'une part élèvent les taux de glutamate, et d'autre part activent des mécanismes pathogéniques différents. Le stress subi de manière récurrente, pourrait en réalité abaisser le seuil de mort cellulaire en réponse à toute une variété de situations physiologiques et/ou pathologiques (Manji et al., 2003).

**Figure 5. Neurotoxicité du glutamate**



Dans les phénomènes d'apprentissage, le glutamate est libéré depuis le neurone présynaptique en quantité modérée. Sa fixation sur les récepteurs NMDA permet une élévation des concentrations en Calcium à l'intérieur de la cellule post synaptique. Ce mécanisme est à la base des processus d'apprentissage et de mémoire. En cas de stress sévère, d'hypoxie ou d'hypoglycémie, On observe une élévation anormale du glutamate dans la fente synaptique, ce qui entraîne un excès de calcium ionisé dans le neurone post synaptique. Ce déséquilibre peut être responsable de malformations protéiques, d'une dégradation du cytosquelette et d'une libération de radicaux libres conduisant aux processus de mort cellulaire.

## LE RÔLE PROTECTEUR DES CELLULES GLIALES

Les cellules gliales sont 10 à 50 fois plus nombreuses que les neurones dans le cerveau.

- Les oligodendrocytes assurent l'isolation et la conduction axonale du système nerveux central.
- La microglie se présente sous une forme ramifiée au repos et sous une forme réactive et phagocytaire dans beaucoup de situations pathologiques.
- Les astrocytes sont les plus abondants. Ils ont un rôle dans l'apport nutritif et énergétique aux neurones, dans le métabolisme des neurotransmetteurs, dans le maintien de l'équilibre ionique dans l'espace extracellulaire, dans la régulation de la migration neuronale et dans la sécrétion de facteurs de croissance. Ils participent aussi aux réponses immunitaires et inflammatoires. Par leurs connexions aux capillaires, ils font partie de la barrière hémato-encéphalique (Fuchs et al., 2004). Il a été récemment découvert que les astrocytes possèdent des récepteurs aux neurotransmetteurs et aux stéroïdes. l'activation de ces récepteurs peut, de la même manière que pour les neurones, induire des événements électriques et biochimiques à l'intérieur de la cellule, et par ce biais, moduler les interactions avec les neurones. Les cellules gliales s'avèrent dès lors capables d'influencer la synaptogénèse et la transmission synaptique (Slezak et Pfrieger 2003).

Par exemple, la protéine gliale SB 100, connue pour son rôle dans la régulation du fonctionnement cellulaire, semble jouer un rôle dans les processus de mémoire et d'apprentissage, ce qui indique qu'elle peut aussi induire des modifications synaptiques (Nishiyama et al., 2002). Il est intéressant de noter qu'un traitement par fluoxétine chez le rat augmente l'expression de cette protéine SB 100 (Malberg, 2004).

Par ailleurs, il a été démontré *in vitro* que les astrocytes ont un rôle actif dans la gestion des processus de neurogénèse (Song et al., 2002).

Lucassen et al. (2004) ont d'ailleurs récemment montré que les phénomènes d'apoptose cellulaire consécutive au stress dans la dépression touchaient essentiellement des cellules gliales. Ceci correspond aux observations neuroanatomiques, qui mettent en évidence une réduction de la taille et du nombre de cellules gliales au niveau du cortex préfrontal, médial et orbitaire ainsi qu'au niveau du cortex cingulaire antérieur (Rajkowska, 2000a).

## IMPACT DES ANTIDEPRESSEURS SUR LA NEUROGENESE

Plusieurs études ont mis en évidence des phénomènes de neurogénèse induits par des antidépresseurs au niveau de l'hippocampe (Czeh et al., 2001 ; Malberg et al., 2000). Par contre, jusqu'à présent, il n'avait pas été possible d'en démontrer l'impact clinique sur la pathologie dépressive. Santarelli et al. (2003) ont récemment pu mettre en évidence le lien entre la neurogénèse au niveau de l'hippocampe et les effets comportementaux induits par les antidépresseurs. Ils ont traité des souris par fluoxétine, imipramine, desipramine, halopéridol ou placebo pendant 28 jours. Ils ont mesuré ensuite le temps de latence des animaux à se

réalimenter en utilisant le « Novelty Suppressed Feeding test ». Il s'agit d'un test dans lequel les animaux doivent, pour s'alimenter, vaincre la peur de s'aventurer dans une atmosphère scintillante, où se trouve la nourriture. Ce test avait déjà été utilisé par d'autres précédemment pour tester l'efficacité des antidépresseurs. Ils n'ont observé aucune variation après 5 jours de traitement. Par contre, après 28 jours de traitement, ils ont constaté une réduction du délai à se réalimenter chez toutes les souris traitées par antidépresseurs, mais pas chez celles traitées par halopéridol ou placebo. Ils ont ensuite injecté un marqueur de division cellulaire, le 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU), aux souris traitées par fluoxétine. Les souris traitées pendant 11 ou 28 jours montraient une augmentation de 60 % des cellules en division dans le gyrus dentelé alors que cette différence n'était pas présente après 5 jours. L'analyse des cellules montrait que 70 % exprimaient un marqueur neuronal et allaient donc se différencier en neurone tandis que 30 % exprimaient un marqueur glial, témoin de leur différenciation en cellules gliales.

Pour comparer les différents antidépresseurs, les chercheurs ont administré les traitements à des souris intactes et à des souris dépourvues de récepteurs 5HT<sub>1A</sub>. Chez ces dernières, la fluoxétine était inefficace tant sur le plan clinique que neurologique, tandis que l'imipramine était efficace. Ces résultats démontraient l'existence de deux voies possibles d'induction de neurogénèse. Par ailleurs, le blocage associé des effets cliniques comme des effets neurologiques de la fluoxétine suggérait que ces deux phénomènes pouvaient être corrélés. Il est par ailleurs intéressant de noter que les effets sur la neurogénèse des antidépresseurs se limitent à la SGZ et donc sont spécifiques de l'hippocampe. Ils n'affectent pas la SVZ qui est une autre zone de neurogénèse du cerveau adulte (Malberg 2004).

Le lithium, qui est utilisé dans le traitement de la dépression réfractaire, semble également avoir des effets sur la neuroplasticité. D'abord, le lithium administré à doses « thérapeutiques » chez des rats entraîne une augmentation de 50 % des taux de bcl-2 dans le cortex frontal (Chen et al., 1999) (le bcl-2 est une molécule dont les taux varient en parallèle avec ceux du CREB et qui intervient également comme facteur de protection et de survie cellulaire en favorisant la synthèse de BDNF (*cf. figure 3*)). Le lithium intervient donc dans les chaînes neurotrophiques qui vont, à terme, augmenter la survie cellulaire. Par ailleurs, il semble également que, *in vitro*, le lithium protège les cellules de l'excitotoxicité du glutamate, en particulier par l'inhibition de l'apoptose NMDA-dépendante (Nonaka et al., 1998). Enfin, il a été démontré que le lithium administré de manière chronique à des souris induisait des phénomènes de neurogénèse dans le gyrus dentelé (Chen et al., 2000). Chez l'être humain, il apparaît qu'un traitement par lithium pendant 4 semaines augmente la survie cellulaire, phénomène qui va de pair avec une augmentation de la quantité totale de matière grise du cerveau Moore et al. (2000).

Un traitement par électronarcose est également connu pour favoriser la libération de BDNF et stimuler la neurogénèse (Madsen et al., 2000).

# NOUVELLES STRATEGIES THERAPEUTIQUES POTENTIELLES

## TRAITEMENTS CENTRÉS SUR LE SYSTÈME GLUTAMATERGIQUE

### ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS NMDA

Il a été démontré dans des modèles animaux que des substances antagonistes NMDA, comme le MK-801, ont un effet antidépresseur (Li et al., 2001).

De manière similaire chez l'être humain, la lamotrigine, qui agit également en contrecarrant les effets du glutamate, s'est avérée être efficace dans la dépression bipolaire (Calabrese et al., 1999).

Le felbamate, un anti-épileptique apparenté au meprobamate, a un effet antagoniste NMDA non compétitif. Ses propriétés neuroprotectives ont été démontrées dans des modèles d'hypoxie-schémie, de lésions traumatiques de l'hippocampe et, en culture, d'agressions excitotoxiques (Zarate et al., 2003). Là aussi des études sont en cours pour évaluer ses éventuels effets dans la dépression.

La memantine, un anticonvulsivant de la classe de l'adamantine, a, in vitro, des propriétés neuroprotectives et des effets dopaminergiques. En cas de libération massive de glutamate, la memantine bloque les récepteurs NMDA pour limiter les dommages excitotoxiques (Zarate et al., 2003). Son effet dans la dépression est actuellement à l'étude.

### POTENTIALISATEURS DES RÉCEPTEURS AMPA

En se basant sur l'observation que l'activation des récepteurs AMPA augmente l'expression du BDNF, Skolnick et al. (2001) ont exploré l'effet antidépresseur AMPA. Plusieurs potentialisateurs AMPA ont été identifiés, comme :

- les benzothiazides (comme les cyclothiazide)
- les pyrrolidones comme le piracetan et l'aniracetam)
- les benzoylpiperidines (comme le CX-516)

Des études précliniques ont montré que l'activation des récepteurs AMPA par le CX-516 augmente l'activité de MAP-kinase et réduit les lésions excitotoxiques (Bahr et al., 2002). Plus récemment, il a été démontré que des potentialisateurs de récepteurs AMPA peuvent augmenter la prolifération cellulaire chez le rat (Manji et al., 2003). Des études complémentaires sont bien sûr nécessaires pour déterminer si cette molécule peut, effectivement, induire des effets cliniques positifs sur la pathologie dépressive.

### INHIBITEURS DE LA LIBÉRATION DU GLUTAMATE

Le riluzole, une molécule de la classe des benzothiazoles, et qui est appliqué dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique, a des propriétés neuroprotectrices. Il agit en inhibant la libération de glutamate, bloquant les canaux calciques et sodiques présynaptiques, en inhibant

les canaux sodiques voltage-dépendants et en inhibant les effets post-synaptiques de manière indirecte. Il a un effet neuroprotecteur dans la maladie de Parkinson, la démence, l'ischémie et les traumatismes (Zarate et al., 2003). Des études sont en cours quant à ses effets potentiels dans la dépression.

## **TRAITEMENTS CENTRÉS SUR L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE**

On distingue :

- le dehydroepiandrosterone (DHEA)
- les inhibiteurs de la synthèse de stéroïdes
- des antagonistes du CRH
- des antagonistes des glucocorticoïdes

Un traitement par inhibiteur de la synthèse des glucocorticoïdes des (par exemple, le ketoconazole) semble entraîner une amélioration clinique dans la dépression résistante (Reus et Wolkowitz 2001).

Le mifepristone est un antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes (mais pas aux mineralocorticoïdes). Il peut contre-carrer les effets d'un excès de glucocorticoïdes sur le cortex préfrontal et l'hippocampe. Le mifepristone bloque également les récepteurs aux glucocorticoïdes situés au niveau de l'amygdale et empêche des lors l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire que celle-ci induit (Gold et al., 2002). Des études préliminaires montrent un effet positif du mifepristone dans la dépression psychotique (Belanoff et al., 2001).

Des études précliniques se focalisent également sur des molécules antagonistes du CRH comme traitement potentiel de la dépression en se basant sur le fait que les traitements chroniques par antidépresseurs classiques réduisent les taux de CRH. Un tel traitement chez des primates non-humains réduit les réponses de peur et d'anxiété (Habib et al., 2000).

## **TRAITEMENTS CENTRÉS SUR LES CASCADES NEUROPROTECTRICES CREB/BDNF/BCL-2**

Depuis de nombreuses années, des études se sont focalisées sur des inhibiteurs de phosphodiesterase (PDE) (qui est l'enzyme de dégradation de l'AMP cyclique). Une administration chronique d'inhibiteur de PDE 4 majore l'expression du CREB et du BDNF dans l'hippocampe du rat (Fujimaki et al., 2000). Des inhibiteurs de PDE ont des effets antidépresseurs dans des modèles comportementaux (Griebel et al., 1991).

Des études se focalisent également sur la recherche de molécules qui pourraient avoir la capacité de réguler l'activité des facteurs de croissance de la cascade des protéines MAP Kinase ou encore l'activité de la protéine bcl-2. Le pramipexole pourrait avoir un effet positif sur la synthèse de bcl-2 dans plusieurs zones cérébrales (Takata et al., 2000). En outre, il semble avoir un effet antidépresseur dans des études préliminaires (Sporn et al., 2000).

Toutes ces cibles et stratégies thérapeutiques potentielles sont passées en revue de manière détaillée par Manji et al. (2003).



## Conclusion

L'ensemble des données en matière de biologie de la dépression convergent depuis quelques années vers l'existence d'un substrat neuroanatomique et neurochimique. L'hypothèse de l'action des antidépresseurs via une plasticité synaptique et via des phénomènes de neurogénèse constitue une piste des plus attractives dans la compréhension biologique de leur mode d'action. Cette hypothèse a pris d'autant plus d'ampleur depuis qu'un lien a pu clairement être établi entre la neurogénèse et l'efficacité clinique des antidépresseurs.

Au-delà de la compréhension même du processus étiopathogénique de la dépression, les découvertes en matière de neuroplasticité permettent d'élargir le champ des recherches à des mécanismes thérapeutiques potentiels nouveaux.

A l'heure actuelle, il n'est toujours pas possible de déterminer si les altérations neurologiques sont le *primum movens* de la dépression ou si elles en sont la conséquence. La réponse à cette question permettra une compréhension plus complète des processus étiopathogéniques de la dépression.

## Résumé

Le modèle neurochimique de la dépression, basé sur les théories monoaminergiques, ne permet pas à lui seul de comprendre le mécanisme d'action des antidépresseurs. Cette approche n'explique notamment pas le décalage entre les modulations biochimiques immédiates induites par les antidépresseurs et le délai nécessaire à leur action clinique. Plusieurs hypothèses ont été développées pour tenter d'expliquer plus précisément l'action des molécules, chacune d'elle impliquant des mécanismes de régulation des récepteurs. Parallèlement, les données en matière de neuroanatomie de la dépression convergent vers l'existence de lésions spécifiques de cette pathologie. Cet article a pour but de donner un aperçu du cheminement qui a mené aux découvertes en matière de neuroplasticité dans la dépression ainsi que des connaissances actuelles et des stratégies thérapeutiques potentielles qui en découlent.

## References

- Bahr B.A., Bendiske J., Brown Q.B., Munirathinam S., Caba E., Rudin M. Survival signaling and selective neuroprotection through glutamatergic transmission. *Exp Neurol* ; 174 : 37-47 (2002).
- Belanoff J., Flores B., Kalezhan M., Sund B., Schatzberg A. Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. *J Clin Psychopharmacol* ; 21 : 516-521 (2001).
- Beyer J.L., Krishnan K.R. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord* ; 4 : 89-104 (2002).
- Bowley M.P., Drevets W.C., Ongur D., Price J.L. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* ; 52 : 404-412 (2002).
- Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R. et al. Hippocampal volume reduction in major depression . *Am J Psychiatry* ; 157 : 115- 118 (2000).
- Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S., Ascher J.A., Monaghan E., Rudd G.D. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* ; 60 : 79-88 (1999).
- Campbell S., Marriott M., Nahmias C., Macqueen G.M. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression : a meta-analysis. *Am J Psychiatry* ; 161 : 598-607 (2004).
- Chen G., Zeng W.Z., Yuan P.X., Huang L.D., Jiang Y.M., Zhao Z.H. et al. The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J Neurochem* ; 72 : 879-882 (1999).
- Chen G., Rajkowska G., Du F., Seraji-Bozorgzad N., Manji H.K. Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *J Neurochem* ; 75 : 1729- 1734 (2000).
- Chen A.C., Shirayama Y., Shin K.H., Neve R.L., Duman R.S. Expression of the cAMP response element binding protein (CREB) in hippocampus produces an antidepressant effect. *Biol Psychiatry* ; 49 : 753-762 (2001).
- Conti A.C., Cryan J.F., Dalvi A., Lucki I., Blendy J.A. CREB is essential for the upregulation of BDNF transcription but not the behavioural or endocrine responses to antidepressant drugs. *J Neurosci* ; 22 : 3262-3268 (2002).
- Czeh B., Michaelis T., Watanabe T., Frahm J., de Biurrun G., van Kampen M. et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A* ; 98 : 12796-12801 (2001).
- Czeh B., Welt T., Fischer A.K., Erhardt A., Schmitt W., Muller M.B., Toschi N., Fuchs E., Keck M.E. Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation : effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* ; 52 : 1057-1065 (2002).
- Drevets W.C. Neuroimaging studies of major depression. *Revue of Psychiatry Series "Advances in Brain Imaging" APA* ; 20 : 123-186 (2001).
- Drevets W.C. Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann N.Y. Acad Sci* ; 985 : 420-444 (2003).
- Drevets W.C., Price J.L., Bardgett M.E., Reich T., Todd R.D., Raichle M.E. Glucose metabolism in the amygdala in depression : relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav* ; 71 : 431-447 (2002).

- D'Sa C., Duman R.S. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* ; 4 : 183-194 (2002).
- Eisch A.J. Adult neurogenesis : implications for psychiatry. *Prog Brain Res* ; 138 : 315-342 (2002).
- Fossati P., Radtchenko A., Boyer P. Neuroplasticity : from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol* ; 14 : S503-S510 (2004).
- Fuchs E., Czeh B., Kole M.H.P., Michaelis T., Lucassen P.J. Alterations of neuroplasticity in depression : the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* ; 14 : S481-S490 (2004).
- Fujimaki K., Morinobu S., Duman R.S. Administration of a cAMP phosphodiesterase 4 inhibitor enhances antidepressant-induced of BDNF mRNA in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* ; 22 : 42-51 (2000).
- Gilbertson M.W., Shenton M.E., Ciszewski A., Kasal K., Lasko N.B., Orr S.P. et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* ; 5 : 1242-1247 (2002).
- Goggi J., Pullar I.A., Camey S.L., Bradford H.F. Modulation of neurotransmitter release induced by brain-derived neurotrophic factor in rat brain striatal slices in vitro. *Brain Res* ; 941 : 34-42 (2002).
- Gold P.W., Drevets W.C., Charney D.S. New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression. *Biol Psychiatry* ; 52 : 381-385 (2002).
- Gould E., Tanapat P., Rydel T., Hastings N. Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biol Psychiatry* ; 48 : 715-720 (2000).
- Gould E., Gross C.G. Neurogenesis in adult mammalian : some progress and problems. *J Neurosci* ; 22 : 619-623 (2002).
- Griebel G., Misslin R., Vogel E., Bourguignon J.J. Behavioral effects of rolipram and structurally related compounds in mice : Behavioral sedation of cAMP phosphodiesterase inhibitors. *Pharmacol Biochem Behav* ; 39 : 321-323 (1991).
- Habib K.E., Weld K.P., Rice K.C., Pushkas J., Champoux M., Listwak S. et al. Oral administration of a corticotropin-releasing hormone receptor antagonist significantly attenuates behavioral, neuroendocrine, and autonomic responses to stress in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* ; 97 : 6079-6084 (2000).
- Kempermann G. Regulation of adult hippocampal neurogenesis-implications for novel theories of major depression. *Bipolar Disord* ; 4 : 17-33 (2002).
- Kimbrell T.A., Ketter T.A., George M.S., Little J.T., Benson B.E., Willis M.W. et al. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol Psychiatry* ; 51 : 237-252 (2002).
- Li X., Tizzano J.P., Griffey K., Clay M., Lindstrom T., Skolnick P. Antidepressant-like actions of an AMPA receptor potentiator (LY392098). *Neuropharmacology* ; 40 : 1028-1033 (2001).
- Liu D., Diorio J., Day J.C., Francis D.D., Meaney M.J. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci* ; 3 : 799-805 (2000).
- Lopez J.F., Chalmers D.T., Little K.Y., Watson S.J. A. E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin 1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus : Implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry* ; 43 : 547-573 (1998).
- Lucassen P.J., Fuchs E., Czeh B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol Psychiatry* ; 55 : 789-796 (2004).
- Lyons D.M., Yang C., Sawyer-Glover A.M., Moseley M.E., Schatzberg A.F. Early life stress and inherited variation in monkey hippocampal volumes. *Arch Gen Psychiatry* ; 58 : 1145-1151 (2001).

- Madsen T.M., Treschow A., Bengzon J., Bolwig T.G., Lindvall O., Tingstrom A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* ; 47 : 1043-1049 (2000).
- Halberg J.E. Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. *Rev Psychiatr Neurosci* ; 29 : 196-205 (2004).
- Halberg J.E., Duman R.S. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress : reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* ; 28 : 1562-1571 (2003).
- Halberg J.E., Eisch A.J., Nestler E.J., Duman R.S. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* ; 20 : 9104-9110 (2000).
- Manji H.K., Drevets W.C., Charney D.S. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* ; 7 : 541-547 (2001).
- Manji H.K., Chen G.P.K.C. MAP kinases and the Bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. *Mol Psychiatry* ; 7 : S46-56 (2002).
- Manji H.K., Quiroz J.A., Sporn J., Payne J.L., Denicoff K., Gray N.A., Zarate C.A. Jr, Charney D.S. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* ; 53 : 707-742 (2003).
- Mayberg H.S., Silva J.A., Brannan S.K., Tekell J.L., Mahurin R.K., McGinnis S. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* ; 159 : 728-737 (2002).
- Monnet F.P. Depression et facteurs protéiques de l'adaptation cellulaire : implication des traitements antidépresseurs. *Annales Medico Psychologiques* ; 1-6 (2004).
- Moore G.J., Bebchuk J.M., Wilds I.B., Chen G., Manji H.K. lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet* ; 356 : 1241-1242 (2000).
- Nibuya M., Nestler E.J., Duman R.S. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* ; 16 : 2365-2372 (1996).
- Nishiyama H., Knopfel T., Endo S., Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A* ; 99 : 4037-4042 (2002).
- Nonaka S., Hough C.J., Chuang D.M. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc Natl Acad Sci U S A* ; 95 : 2642-2647 (1998).
- Olie J.P., Macher J.P., Costa E Silva J.A. (Eds.). *Neuroplasticity : a new approach to the pathophysiology of depression*. London, Science Press Ltd., 2004 (2004).
- Patapoutian A., Reichardt L.F. Trk receptors : Mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol* ; 11 : 272-280 (2001).
- Pham K., Naehrer J., Hof P.R., McEwen B.S. Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSANCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *Eur J Neurosci* ; 17 : 879-886 (2003).
- Rajkowska G. Histopathology of the prefrontal cortex in major depression : what does it tell us about dysfunctional monoaminergic circuits ? *Prog Brain Res* ; 126 : 397-412 (2000a).
- Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* ; 48 : 766-777 (2000b).
- Reul J.M., Holsboer F. Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression . *Curr Opin Pharmacol* ; 2 : 23-33 (2002).

Reus V.I., Wolkowitz O.M. Antigluco-corticoid drugs in the treatment of depression. *Expert Opin Investig Drugs* ; 10 : 1789-1796 (2001).

Santarelli L., Saxe M., Gross C., Surget A., Battaglia F., Dulawa S. et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* ; 301 : 805-809 (2003).

Sapolsky R.M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* ; 57 : 925-935 (2000a).

Sapolsky R.M. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression : a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* ; 48 : 755-765 (2000b).

Saxena S., Brody A.L., Ho M.L., Alborzian S., Maidment K.M., Zohrabi N. et al. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry* ; 59 : 250-261 (2002).

Sheline Y.I., Gado M.H., Price J.L. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *NeuroReport* ; 9 : 2023-2028 (1998).

Sheline Y.I., Gado M.H., Kraemer H.C. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* ; 160 : 1516-1518 (2003).

Skolnick P., Legutko B., Li X., Bymaster F.P. Current perspectives on the development of non-biogenic amine-based antidepressants. *Pharmacol Res* ; 43 : 411-423 (2001).

Slezak M., Pfrieder F.W. New roles for astrocytes : regulation of CNS synaptogenesis. *TINS* ; 26 : 531-535 (2003).

Song H., Stevens C.F., Gage F.H. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells [comment]. *Nature* ; 417 : 39-44 (2002).

Sporn J., Ghaemi S.N., Sambur M.R., Rankin M.A., Recht J., Sachs G.S. et al. Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression : a retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry* ; 12 : 137-140 (2000).

Takata K., Kitamura Y., Kakimura J., Kohno Y., Taniguchi T. Increase of bcl-2 protein in neuronal dendritic processes of cerebral cortex and hippocampus by the antiparkinsonian drugs, talipexole and pramipexole. *Brain Res* ; 872 : 236-241 (2000).

Tanapat P., Hastings N.B., Rydel T.A., Galea L.A., Gould E. Exposure to fox odor inhibits cell proliferation in the hippocampus of adult rats via an adrenal hormone-dependent mechanism. *J Comp Neurol* ; 437 : 496-504 (2001).

Van Praag H., Schinder A.F., Christie B.R., Toni N., Paler T.D., Gage F.H. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* ; 415 : 1030-1034 (2002).

Videbech P., Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression : a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* ; 161 : 1957-1966 (2004).

Videbech P., Ravnkilde B., Pedersen A.R., Egander A., Landbo B., Rasmussen N.A. et al. The Danish PET/depression project : PET findings in patients with major depression. *Psychol Med* ; 31 : 1147-1158 (2001).

Videbech P., Ravnkilde B., Pedersen T.H., Hartvig H., Egander A., Clemmensen K. et al. The Danish PET/depression project : clinical symptoms and cerebral blood flow. A regions-of-interest analysis. *Acta Psychiatr Scand* ; 106 : 35-44 (2002).



Vythilingam M., Vermetten E., Anderson G.M., Luckenbaugh D., Anderson E.R., Snow J., Staib L.H., Charney D.S., Bremner J.D. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder : Effects of treatment. *Biol Psychiatry* ; 56 : 101-112 (2004).

Zarate C, Quiroz J, Payne J, Manji H. Modulators of the glutamatergic system : implications for the development of improved therapeutics in mood disorders. *Psychopharmacol Bull* ; 36 : 35-83 (2003).