

DÉPRESSION ET NEUROPLASTICITÉ

W. PITCHOT (1), M. POLIS (2), S. BELACHEW (3), M. ANSSEAU (4)

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 de ces molécules, chacune d'elles 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 des avancées récentes en matière de compréhension des mécanismes de plasticité neuronale impliqués dans la physiopathologie de la dépression et dans son traitement.

MOTS-CLÉS : *Dépression - Hippocampe - Neurogenèse - Neuroplasticité - Antidépresseurs*

INTRODUCTION

La dépression est une maladie fréquente et sévère responsable d'une souffrance personnelle et familiale considérable (1). Elle est associée à une morbidité significative et à un haut risque de mortalité par suicide. Le fonctionnement social d'un déprimé est souvent inférieur à celui d'un patient souffrant d'hypertension, du diabète, d'une arthrite ou d'une affection coronarienne. Heureusement, la dépression est une maladie curable. Plusieurs traitements psychologiques et pharmacologiques ont fait la preuve de leur efficacité. Cependant, le diagnostic et le traitement de la dépression sont loin d'être évidents. En effet, sous antidépresseurs conventionnels, plus de 30 à 45 % des patients déprimés ne répondent pas au traitement ou ne présentent qu'une réponse partielle au traitement initial. En outre, le délai d'action des antidépresseurs est relativement long (plus de 15 jours), ce qui entraîne une prolongation de la souffrance du patient ainsi que du risque de passage à l'acte suicidaire. Dans ce contexte, de nombreux efforts sont nécessaires pour continuer à améliorer notre connaissance des mécanismes biologiques impliqués dans la pathophysiologie de la dépression.

Les origines de la dépression doivent être interprétées comme une rupture d'un équilibre

DEPRESSION AND NEUROPLASTICITY

SUMMARY : The effect of antidepressants cannot be explained by the classical monoaminergic theory. In particular, that model does not explain the delay in clinical response with antidepressants. Many hypotheses have been developed to understand the mechanism of action of antidepressants, each of them involving the regulation of different receptors. In parallel, functional brain imaging and neurobiological techniques have revealed specific neuroanatomical lesions in affective disorders. Depression in particular is associated with a neuronal loss in specific brain regions. These anatomical changes are reduced after antidepressant treatment. In the last decade, a new pathophysiological concept of affective disorders has emerged, integrating preferentially molecular and cellular antidepressant-induced changes leading to rehabilitation of synaptic activity. In the present review, we will summarize recent crucial data that establish the link between depression and neuroplasticity.

KEYWORDS : *Depression - Hippocampus - Neurogenesis - Neuroplasticity - Antidepressant*

individuel où des facteurs génétiques, développementaux, psychodynamiques, familiaux, sociaux, biologiques, externes, médicaux et cognitifs interagissent (2). À côté de l'hypothèse classique impliquant les monoamines dans la pathophysiologie de la dépression est né, au cours de ces dernières années, le concept de plasticité neuronale appliqué à la dépression (3). En effet, les études neuro-anatomiques basées sur l'imagerie médicale ont mis en évidence des lésions neurologiques spécifiques à la dépression de même qu'une tendance à la récupération volumétrique de certaines régions après traitement antidépresseur.

L'objectif de cet article est de passer en revue les connaissances actuelles dans le domaine de la neuro-anatomie fonctionnelle de la dépression, et d'envisager les anomalies neurochimiques qui sous-tendent ces anomalies anatomo-fonctionnelles. Nous aborderons aussi l'impact des antidépresseurs sur le phénomène de neurogenèse dans le cerveau adulte et les perspectives thérapeutiques qui y sont associées.

NEURO-ANATOMIE DE LA DÉPRESSION

Des changements anatomiques ont été observés dans la dépression au niveau de l'hippocampe, de l'amygdale, du noyau caudé, du putamen et du cortex frontal. Toutes ces structures sont interconnectées et forment le circuit limbico-cortico-striato-pallido-thalamique. Les

(1) Chef de Service Associé, (2) Chef de Clinique Adjointe, (4) Chef de Service, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège.
3 Chef de Clinique, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège.

connaissances en matière de neuro-anatomie de la dépression se basent sur l'imagerie structurale (par IRM neuromorphométrique) *in vivo* et post-mortem, ainsi que sur les corrélations avec l'imagerie fonctionnelle (PET-scan, IRM fonctionnelle). Par ailleurs, les études histopathologiques concernant ces mêmes structures montrent, elles aussi, l'existence de lésions spécifiques.

L'HIPPOCAMPE

Il s'agit sans doute de la structure la plus étudiée (4). L'hippocampe est une structure temporale sous-corticale bilatérale avec une organisation laminaire, chacune des couches ayant ses propres circuits caractéristiques. Il possède 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. L'hippocampe est également impliqué dans la modulation des réponses émotionnelles.

Cette structure a été étudiée de manière approfondie chez les patients déprimés. De nombreuses études témoignent de l'implication de l'hippocampe dans les phénomènes d'apprentissage et dans la mémoire, ainsi que 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 (5). Leurs résultats montrent une réduction volumétrique chez les sujets déprimés et, particulièrement, chez les déprimés de longue date. L'ancienneté de la pathologie dépressive semble jouer un rôle critique dans 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 et pour des dépressions unipolaires uniquement.

Le facteur héréditaire joue vraisemblablement aussi un rôle dans les variations morphométriques de l'hippocampe. Par exemple, Lyons et al. (2001) ont démontré à travers une étude longitudinale sur des singes l'importance que peuvent avoir les facteurs héréditaires sur la taille de l'hippocampe (6).

L'AMYGDALÉ

Les études volumétriques réalisées au niveau de l'amygdale sont divergentes, probablement parce que cette structure est difficile à mesurer (7, 8). L'imagerie fonctionnelle montre 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 de l'activité métabolique pendant les phases de rémission serait associée à un risque plus élevé de rechute. 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. Plus spécifiquement, ces modifications concernaient les oligodendrocytes, le nombre de cellules microgliales et d'astrocytes restant constant (9). Une diminution du nombre d'oligodendrocytes peut être secondaire à un effet sur la myéline soit par l'intermédiaire d'une démyélinisation, d'un développement anormal ou d'une atrophie du nombre d'axones myélinisés.

LOBES FRONTAUX

Le volume général des lobes frontaux ne diffère pas entre les déprimés et les sujets contrôles. Par contre, des anomalies volumétriques ont été observées au niveau de structures spécifiques du cortex préfrontal (PFC), ainsi que des noyaux de la base et des structures méso-temporales (7). La réduction volumétrique la plus significative concerne la partie ventrale du gyrus cingulaire antérieur où le volume de la substance grise peut être réduit de 20 à 40 % chez les sujets déprimés, particulièrement chez les déprimés avec une histoire familiale pure de dépression, et dans la dépression psychotique. Le volume du cortex orbital postérieur et de la partie ventro-latérale du PFC est aussi apparu diminué dans les études *in vivo* et dans les études histopathologiques.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Le stress joue un rôle essentiel dans la physiopathologie des troubles de l'humeur. Les modèles étiopathogéniques actuels de la dépression se focalisent d'ailleurs sur ce rôle du stress. Nous décrivons ci-après les principaux mécanismes impliqués directement ou indirectement dans les répercussions du stress sur l'organisme (9).

LE RÔLE DES GLUCOCORTICOÏDES

Dans la dépression, le stress est responsable d'une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien entraînant une élévation des taux de glucocorticoïdes circulants. Or, l'hippocampe est particulièrement sensible aux glucocorticoïdes. Il possède d'ailleurs un grand nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes (10).

Une augmentation prolongée des concentrations de glucocorticoïdes peut avoir différentes conséquences sur le plan neuro-anatomique, comme une atrophie des arborisations dendritiques, une réduction de longueur des dendrites apicales au niveau CA3, une inhibition de la neurogenèse de l'adulte ainsi que des effets neurotoxiques (p.ex. une atrophie des cellules de la couche C3) (10). Progressivement, cette imprégnation en glucocorticoïdes pourrait être susceptible d'entraîner 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.

Cependant, plusieurs études tendent à nuancer l'importance de ce phénomène. Malberg et Duman (2003) ont montré une réduction des capacités de prolifération au niveau des progéniteurs neuronaux de l'hippocampe chez des animaux en état de stress, sans élévation concomitante des taux de corticostérone (11). Plus récemment, Vythilingam et al. (2004) n'ont pas retrouvé dans leur étude de corrélation entre les taux de cortisol et les réductions de volume hippocampique ou les déficits mnésiques observés chez les sujets déprimés (12). Il semble donc que la réduction de prolifération observée dans la dépression au niveau des progéniteurs neuronaux localisés dans le gyrus dentelé de l'hippocampe adulte ne soit pas directement ou uniquement liée aux taux plasmatiques de cortisol.

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 (9, 10). 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 CA3 et à une majoration chronique des taux de CRH. Ces effets peuvent survenir indépendamment d'une élévation des taux de corticoïdes.

L'INHIBITION DES FACTEURS NEUROTROPHIQUES

Les neurotrophines représentent une famille de facteurs de croissance qui intervient dans la différenciation et la survie des neurones, de même que dans la transmission et la plasticité synaptique. Elle comporte, parmi beaucoup d'autres, le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) et les neurotrophines NT3, NT4 et NT6 (9, 13).

Le BDNF est un facteur de survie cellulaire important, impliqué dans toute une variété de

situations physiopathologiques (13). Il agit par l'intermédiaire de deux récepteurs : une tyrosine kinase de haute affinité (TrkB) et un récepteur pan-neurotrophique (p75NTR) de faible affinité. Le BDNF est nécessaire pour la survie de nombreux types neuronaux, mais a également des effets aigus sur la plasticité et la transmission synaptique, en favorisant la libération de glutamate, de GABA (Gamma Amino-Butyric Acid), de sérotonine et de dopamine. 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 (glutamatergiques, 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-dendritiques. Dans les modèles animaux, des stress chroniques (comme l'immobilisation forcée, des situations de confrontation dominant-dominé, des traitements par glucocorticoïdes) entraînent une réduction des taux de BDNF et facilitent les dommages neuronaux dans l'hippocampe.

Le démonstration du rôle central des récepteurs sérotoninergiques et β -adrénergiques dans la thérapeutique antidépressive et de leurs effets régulateurs 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 (cyclic AMP-Related Element Binding protein), et à son site de reconnaissance sur l'ADN (CRE) (14). En 1996, Nibuya et al. ont trouvé une augmentation de l'expression de CREB et de l'immunoréactivité anti-CRE survenant à partir de 14 ou 21 jours de traitement antidépresseur, dans l'hippocampe, le cortex, l'amygdale et l'hypothalamus (15). 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.

NEUROTOXICITÉ DU GLUTAMATE

L'hippocampe est riche en 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. Les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) représentent un des sous-types de récepteurs au

glutamate et sont perméables au calcium. Leur activation entraîne une entrée de Ca^{2+} dans le neurone. Un flux de Ca^{2+} extracellulaire vers l'intérieur des neurones peut aussi passer par des canaux calciques voltage-dépendants qui sont activés par la dépolarisation induite par l'ouverture des canaux associés aux récepteurs NMDA. Le calcium intracellulaire active des changements à long terme de 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 de multiples enzymes Ca^{2+} -dépendantes. Ce type de cascade entraîne alors une dégradation de certains éléments du cytosquelette, des modifications protéiques structurelles et fonctionnelles et une libération de radicaux libres, pouvant déclencher *in fine* un processus de mort cellulaire programmée, ou apoptose (16). Les antagonistes des récepteurs NMDA atténuent l'atrophie de la couche pyramidale CA3 observée dans l'hippocampe en condition de stress, suggérant donc que cette atrophie est, du moins en partie, dépendante d'une neurotransmission glutamatergique accrue (17).

Ce schéma doit être nuancé car, 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 l'excès de stimulation des récepteurs NMDA entraîne une désensibilisation partielle de ceux-ci et donc une réduction d'affinité pour leur agoniste. De plus, le retrait du glutamate ne peut se faire que *via* un co-transporteur sodique. Donc, en cas d'excès de glutamate, la préservation de l'homéostasie sodique implique une dépense énergétique importante *via* la Na/K ATP-ase. Enfin, les protons libérés par le métabolisme anaérobie diminuent l'activité des récepteurs NMDA (16). Tout cela suggère que le mécanisme d'atrophie et de mort cellulaire programmée au sein des structures hippocampiques en réponse à des stress sévères ou prolongés ne se limite pas à de l'excitotoxicité glutamatergique, mais implique à l'évidence d'autres mécanismes moléculaires complexes. 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 (17).

EFFETS DES ANTIDÉPRESSEURS SUR LA NEUROGENÈSE

La sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans la pathophysiologie de la dépression et dans le mécanisme d'action des antidépresseurs, mais aussi un régulateur clé de la division cellulaire (10). Plusieurs études ont montré que la sérotonine pouvait moduler des processus comme la neurogenèse, l'apoptose et la dendritogenèse au cours du développement du cerveau. Des observations suggèrent aussi un rôle central pour la sérotonine dans le contrôle de la prolifération des précurseurs neuronaux à l'âge adulte. Plusieurs études ont, en effet, mis en évidence une régulation de la neurogenèse du gyrus dentelé de l'hippocampe dans le cerveau adulte sous l'influence d'antidépresseurs sérotoninergiques (p.ex. les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) (9). Par contre, jusqu'à présent, il n'avait pas été possible d'en démontrer l'impact clinique sur la pathologie dépressive. Santarelli et al. ont pu mettre en évidence le lien entre la neurogenèse au niveau de l'hippocampe et les effets comportementaux induits par les antidépresseurs (18). Ils ont traité des souris par fluoxétine, imipramine, desipramine, haloperidol 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 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 haloperidol 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 progéniteurs neuronaux 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 de 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 5HT1A. Chez ces dernières, la fluoxétine était inefficace tant sur le plan clinique que

neurologique, tandis que l'imipramine était efficace. Ces résultats démontrent donc l'existence d'au moins deux voies possibles d'induction de neurogenèse hippocampique par les antidépresseurs. Par ailleurs, le blocage associé des effets cliniques et neurologiques de la fluoxétine suggérerait que ces deux phénomènes pouvaient être corrélés. Il est, par ailleurs, intéressant de noter que les effets sur la neurogenèse des antidépresseurs se limitent à la zone subgranulaire (SGZ) du gyrus dentelé et, donc, sont spécifiques de l'hippocampe. Ils n'affectent pas la zone sous-ventriculaire (SVZ) qui est l'autre zone de neurogenèse active au sein du cerveau adulte (19).

Le lithium, qui est utilisé dans le traitement de la dépression réfractaire, semble également avoir des effets sur la neuroplasticité. Il intervient dans diverses cascades neurotrophiques susceptibles d'augmenter la survie neuronale. Par ailleurs, il semble également que, *in vitro*, le lithium protège les cellules neuronales de l'excitotoxicité du glutamate, en particulier par l'inhibition de l'apoptose NMDA-dépendante. Enfin, il a été démontré que le lithium administré de manière chronique à des souris induisait des phénomènes de neurogenèse dans le gyrus dentelé. Chez l'être humain, il apparaît qu'un traitement par lithium pendant 4 semaines augmenterait la survie neuronale, phénomène qui va de pair avec une augmentation de la quantité totale de substance grise du cerveau. Un traitement par électroconvulsion est également connu pour favoriser la libération de BDNF et stimuler la neurogenèse.

Une étude récente a montré que la neurogenèse au niveau de l'hippocampe pourrait expliquer une grande partie des effets des antidépresseurs (20). La démonstration formelle que l'augmentation de la neurogenèse dans la région hippocampique module la fonction du gyrus dentelé pour induire l'effet antidépresseur doit cependant encore être apportée. Le gyrus dentelé et ses connexions complexes avec CA3 pourraient être la voie finale commune à la dépression et à son traitement.

CONCLUSION

L'ensemble des données les plus récentes en matière de biologie de la dépression confirme l'importance de la plasticité cérébrale dans les processus physiopathologiques des troubles de l'humeur. L'hypothèse d'une action des antidépresseurs via des phénomènes de neurogenèse au niveau du gyrus dentelé de l'hippocampe constitue une nouvelle piste dans la compréhension des mécanismes biochimiques sous-tendant leur

action antidépresseive. Cette hypothèse ouvre des voies prometteuses pour le développement de nouvelles molécules comme des antagonistes des récepteurs NMDA (p.ex. lamotrigine, mémantine), des potentialisateurs des récepteurs AMPA (un autre sous-type de récepteur ionotrope activé par le glutamate), ou des inhibiteurs de la libération du glutamate (riluzole)...

Les relations entre neuroplasticité, dépression et antidépresseurs sont particulièrement complexes. Les futures étapes de la recherche dans ce domaine devraient permettre d'améliorer notre compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'étiopathogénie de la dépression et dans le mécanisme d'action des antidépresseurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pitchot W, Anseau M.— Nouveautés dans le traitement des troubles de l'humeur. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 451-456.
2. Southwick SM, Vythilingam M, Charney D.— The psychobiology of depression and resilience to stress : implication for prevention and treatment. *Annu Rev Clin Psychol*, 2005, **1**, 255-259.
3. Maletic V, Robinson M, Oakes T, et al.— Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract*, 2007, **61**, 2030-2040.
4. Lucassen PJ, Heine VM, Muller MB, et al.— Stress, depression and hippocampal apoptosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2006, **5**, 531-546.
5. Campbell S, Macqueen G.— the role of hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci*, 2004, **29**, 417-426.
6. Lyons DM, Yang C, Sawyen-Glover AM, et al.— Early life stress and inherited variation in monkey hippocampal volumes. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, **58**, 1145-1151.
7. Drevets WC.— Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, 2004, **6**, 199-216.
8. MacMaster FP, Mirza Y, Szeszko PR, et al.— Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, sous presse.
9. Pittenger C, Duman RS.— Stress, depression and neuroplasticity : A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacol Rev*, 2008, **33**, 88-109.
10. Paizanis E, Hamon M, Lanfumey L.— Hippocampal neurogenesis, depressive disorders, and antidepressant therapy. *Neural Plast*, 2007, 73754.
11. Malberg JE, Duman RS.— Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress : reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacol*, 2003, **28**, 1562-1571.
12. Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, et al.— Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder : effects of treatment. *Biol Psychiatry*, 2004, **56**, 101-112.

13. Post RM.— Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder : clinical and theoretical implications. *J Psychiatric Res*, 2007, **41**, 979-990.
14. D'Sa C, Duman RS.— Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord*, 2002, **4**, 183-194.
15. Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS.— Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci*, 1996, **16**, 2365-2372.
16. Joca SR, Ferreira FR, Guimaraes FS.— Modulation of stress consequences by hippocampal monoaminergic, glutamatergic and nitregeric neurotransmitter systems. *Stress*, 2007, **10**, 227-249.
17. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, et al.— Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry*, 2003, **53**, 707-742.
18. Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al.— Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 2003, **301**, 805-809.
19. Malberg JE.— Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. *J Psychiatry Neurosci*, 2004, **29**, 196-205.
20. Sahay A, Hen R.— Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci*, 2007, **10**, 1110-1115.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. W. Pitchot, Chef de Service Associé, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.