

PEPTIDES NEUROHYPOPHYSAIRES ET DÉPRESSION UNIPOLAIRE : quel avenir ?

G. SCANTAMBURLO (1), W. PITCHOT (2), M. ANSSEAU (3), J.J. LEGROS (4)

RÉSUMÉ : Hormones sœurs, aux actions opposées, intégratives, ago-antagonistes, arginine-vasopressine (AVP) et ocytocine (OT) sont de plus en plus citées dans les processus physiopathologiques associés à la dépression. Ces neuropeptides sont impliqués dans la réponse au stress et le comportement social. La contribution relative de l'AVP et de l'OT dans le contrôle de la sécrétion d'ACTH pourrait avoir d'importantes répercussions dans les conditions physiologiques et pathologiques liées à l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA). Alors que l'AVP est connue comme un facteur stimulant l'ACTH, l'OT aurait plutôt une activité inhibitrice. AVP et OT joueraient également un rôle dans les dimensions psychologiques de la dépression (mémoire, appétit, sommeil, ralentissement psychomoteur, suicidalité). De plus, l'HPA est considéré comme une cible potentielle pour le développement d'antidépresseurs, via des antagonistes du récepteur à la CRH ou du R-V1b. L'OT a, quant à elle, montré des propriétés anxiolytiques, analgésiques et sédatives. Cet article synthétise les données actuelles de la littérature et les intrications entre les hormones neurohypophysaires, leurs effets comportementaux, l'axe HPA, la dépression et les perspectives thérapeutiques.

MOTS-CLÉS : Neurohypophyse - Arginine-vasopressine - Ocytocine - Dépression majeure

INTRODUCTION

Les hormones neurohypophysaires, Arginine-Vasopressine (AVP) et Ocytocine (OT) interviennent dans la réponse au stress, l'apprentissage, la mémoire et les interactions sociales. De récentes études indiquent que le stress psychique agit sur la libération des sécrétagogues d'ACTH. La contribution relative de l'AVP et de l'OT dans le contrôle de la sécrétion d'ACTH pourraient avoir d'importantes implications dans les conditions physiologiques et pathologiques associées à l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien (HPA). AVP et OT semblent de plus en plus liées au processus pathophysiologique de la dépression (1). Différents types de dépression semblent conditionner différents types de réponse neuropeptidique. Leurs rôles dans les diverses dimensions psychopathologiques ne sont pas encore clairement élucidés.

(1) Chef de Clinique Adjoint, (2) Chef de Service Associé, (3) Chef de Service, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, Unité de Psychoneuroendocrinologie, CHU Sart Tilman, Liège.
(4) Professeur, Service d'Endocrinologie, Unité de Psychoneuroendocrinologie, CHU Sart Tilman, Liège.

NEUROHYPOPHYSEAL NEUROPEPTIDES AND UNIPOLAR DEPRESSION : WHICH FUTURE ?

SUMMARY : Vasopressin (AVP) and oxytocin (OT) are two chemically similar neurohypophyseal neuropeptides which could be involved in mood disorders. Those two sister neuropeptides might be considered as ago-antagonist hormones. They act as neuromodulators of the stress response. AVP is known as an ACTH stimulating factor synergistic to CRH while OT could act as an antagonist of AVP on ACTH secretion. AVP seems to play an important role in the pathophysiology of major depression. Evidence suggests a role for OT as an endogenous antidepressant/anxiolytic hormone. OT release is also an important aspect of the pharmacological action of SSRIs. In addition, their receptors are of growing interest for psychiatric research. A selective AVP V1b receptor, SSR1419415, has been characterized and is endowed with anxiolytic- and antidepressant-like properties. This paper proposes an overview of neurohypophyseal hormones in major depression.

KEYWORDS : Neurohypophysis - Vasopressin - Oxytocin - Major depression

NEUROANATOMIE FONCTIONNELLE

STRUCTURES DES PEPTIDES NEURO-HYPOPHYSAIRES

La vasopressine naturelle, la plus largement répandue dans les différentes espèces animales, contient l'arginine en position 8 (Arg8-vasopressine, AVP); chez les suidés par contre, et en particulier chez le porc, c'est la lysine, autre acide aminé basique proche de l'arginine, qui est en position 8 (Lys8-vasopressine, LVP). L'ocytocine n'existe que sous une forme : elle se distingue de la vasopressine par un acide aminé neutre (la leucine) en position 8 au lieu de l'arginine ou la lysine et une isoleucine en position 3, au lieu de la phénylalanine (Fig. 1).

Les gènes codant pour les précurseurs des nonapeptides post-hypophysaires ont été clonés et séquencés chez de nombreuses espèces de mammifères. Dans toutes ces espèces, l'AVP et l'OT sont codées par deux gènes distincts, d'orientations transcriptionnelles opposées (Fig.1), se succédant sur un même chromosome (le chromosome 20 chez l'humain) et séparées par un fragment d'ADN. La séquence des gènes codant pour les précurseurs de l'OT et de l'AVP présente une forte homologie et laisse supposer la duplication du gène ancestral.

L'OT et l'AVP sont des hormones post-hypophysaires synthétisées à partir d'un précurseur (pré-pro)-hormonal, conduit à maturité au

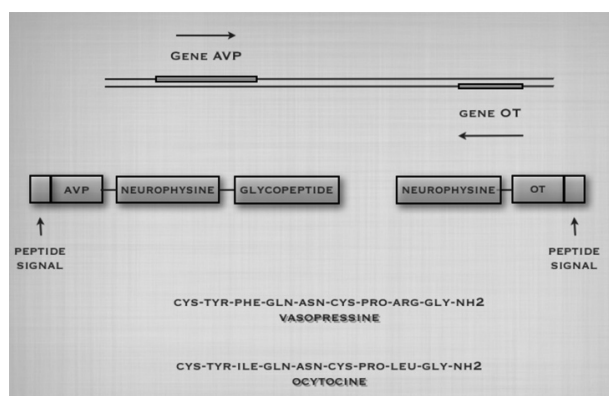


Figure 1. Les gènes de l'AVP et de l'OT sont localisés sur le même chromosome 20 et séparés par un fragment de 20 kb. Ces deux gènes ont la même organisation structurale et sont d'orientation opposée. Les séquences sont similaires entre l'AVP et l'OT.

niveau cytoplasmique par une protéolyse donnant, d'une part, les ligands hormonaux actifs et, d'autre part, leurs protéines de transport, les neurophysines (2). Ces produits de neurosécrétions sont accumulés au niveau de granules de sécrétion aux extrémités axonales post-hypophysaires en particulier, extrémités qui sont à proximité immédiate des capillaires de la circulation systémique. La sécrétion hormonale se fait par un processus d'exocytose sous l'influence de stimuli hypothalamiques. La libération des peptides à travers le SNC et l'hypophyse postérieure peut apparaître de manière indépendante, bien que la de libération centrale et périphérique puisse aussi être coordonnée.

LA NEUROHYPOPHYSE

Le système neurohypophysaire est constitué des noyaux paraventriculaires (PVN) et supraoptiques (SON) de l'hypothalamus. Ils sont formés de neurones dont les terminaisons axonales se distribuent au niveau de l'hypophyse postérieure, après avoir cheminé dans la tige pituitaire. De plus, à côté du système hypothalamo-hypophysaire magnocellulaire classique aboutissant à la libération des neuropeptides, AVP, OT, neurophysines, dans le sang périphérique, il faut relever la présence de deux autres trajets :

- l'un, aboutissant à l'éminence médiane, permet aux neuropeptides d'atteindre directement les cellules antéhypophysaires par le système porte. A ce niveau, l'AVP joue un rôle synergique de la CRH sur la libération d'ACTH, tandis que l'OT pourrait être douée d'effets inverses, donc régulateurs;

- l'autre, émanant soit du système magnocellulaire classique, soit d'autres noyaux parvocellulaires (par ex. noyaux supra-chiasmiques), se termine dans différents groupes cellulaires

centraux (système limbique, locus cœruleus) ou périphériques (corne dorsale de la moëlle). A ce niveau, l'AVP est riche d'un effet activateur général (attention, mémoire, régulation de la pression artérielle, de la température corporelle) et l'ocytocine d'effets comportementaux plus complexes (intégration sociale, comportement maternel chez la femelle après parturition, régulation de l'appétit –satiété ...).

RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION NEUROHYPOPHYSAIRE

L'AVP et l'OT sont libérées dans la circulation périphérique par des stimuli physiologiques incluant respectivement la déshydratation ou l'hypovolémie, ainsi que la parturition et la lactation. Il a d'abord été démontré que l'histamine, qui agit comme neurotransmetteur dans l'hypothalamus, augmente les niveaux plasmatiques d'AVP et d'OT et active les neurones supraoptiques, principalement vasopressinergiques. En outre, l'histamine augmente le mRNA de l'AVP et de l'OT dans les SON et PVN. Les catécholamines sont également impliquées dans la régulation de la sécrétion de l'AVP et de l'OT. Les premières investigations ont montré que l'adrénaline et la noradrénaline exercent un effet stimulateur de la sécrétion d'AVP via les récepteurs α_1 , mais à de fortes doses, pourraient inhiber la libération d'AVP via les récepteurs α_2 et β . De manière similaire, des effets stimulateurs et inhibiteurs de la noradrénaline sur la sécrétion d'OT ont été rapportés en relation avec le stimulus de succion, en fonction du type de récepteur adrénergique affecté. L'acétylcholine, via les récepteurs muscariniques, stimule la production d'AVP. Les communications entre les différentes structures du système nerveux central sont médiées par des neurotransmetteurs qui influencent de façon déterminante l'activité des neurones neuroendocriniens et neurohypophysaires. La régulation physiologique de la libération de l'AVP à partir du SON par les neurotransmetteurs et les neuropeptides est complexe. Dans un premier temps, les catécholamines agissent via les neurones à AVP en médiant la réponse au stress induisant la libération d'ACTH tandis que les prostaglandines inhibent l'activation de l'HPA par l'AVP chez le rat. Il apparaît aussi que l'activation du système vasopressinergique est, au moins en partie, secondaire à l'activation histaminergique des récepteurs H1 et H2, étant donné que l'histamine libère l'AVP, et que le blocage des récepteurs post-synaptiques ou l'inhibition de la synthèse de l'histamine, atténue la réponse d'ACTH et bêta-endorphines pour restreindre le stress dans les études chez le rat. On a également montré que la leptine active l'HPA

à travers les récepteurs V1a et V1b dans le PVN qui, à son tour, active les neurones à CRH pour conduire à la sécrétion d'ACTH et de corticostérone. La libération endogène d'OT est régulée par différentes formes de conduites sociales ou reproductives incluant celles associées à la naissance, la lactation, la stimulation génitale et le massage.

DES RÉCEPTEURS AUX PEPTIDES NEUROHYPOPHYSAIRES À LEURS FONCTIONS

A travers le SNC, les récepteurs à AVP et OT sont localisés dans le système olfactif, le système limbique-hypothalamique, des aires extra-hypothalamiques et certaines régions de la moëlle épinière qui régulent les fonctions reproductives, autonomes, adaptatives et sociales. La distribution de ces récepteurs varie au cours du développement et selon les mammifères. Les actions biologiques de l'AVP et de l'OT sont médiées par des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés à des protéines G. Actuellement, on a identifié trois récepteurs de l'AVP (V1a, V2, V3 ou V1b) et un récepteur de l'OT (OTR). Leur classification est basée sur le système du second messager que leur activation induit, ainsi que sur l'affinité et la sélectivité d'analogues de l'AVP et de l'OT. L'activation des récepteurs de type V1 et OTR déclenche la voie des inositols, tandis que le récepteur V2 utilise l'AMPC comme second messager. Les récepteurs V1a médient les effets vasopresseurs et se localisent principalement dans le foie et les muscles lisses des vaisseaux sanguins. Les récepteurs V2 activent l'adénylate cyclase au niveau du néphron distal; ils entraînent l'effet antidiurétique. Le troisième sous-type de récepteur, V3, a été démontré essentiellement au niveau de l'antéhypophyse et c'est à travers lui que l'AVP pourrait stimuler la sécrétion d'ACTH.

Dans la plupart des cas, mais pas dans tous, AVP et OT, ont des fonctions opposées, peut-être liées à leur capacité d'agir comme antagonistes au niveau de leurs récepteurs mutuels. Par exemple, les deux hormones sont impliquées dans le contrôle du système nerveux autonome, l'OT agissant principalement sur les actions parasympathiques et l'AVP servant de constituant central et périphérique principal du système nerveux sympathique. A côté de leurs fonctions classiques bien connues, AVP et OT interviennent également dans l'attention et dans différentes formes d'apprentissage et la mémoire. Beaucoup de régions contenant des récepteurs à l'OT sont impliquées dans les processus sensoriels, la mémoire, le comportement, la reproduction

et l'homéostasie. L'OT est aussi connue pour avoir des effets anti-nociceptifs, analgésiques et sédatifs. De plus, l'OT a révélé des propriétés antidépressives et anti-stress. L'OT joue un rôle capital comme régulateur de l'attachement et des comportements sociaux. Kosfeld et al. (3) ont récemment émis l'hypothèse que l'OT pourrait être liée au phénomène impliqué dans la confiance au cours des interactions sociales.

Les actions de l'AVP sont toutes orientées vers la protection de l'homéostasie de l'individu (rétention de l'eau, régulation de la pression artérielle, augmentation de la mémoire et de l'attention, etc), alors que les actions de l'OT sont toutes orientées vers le maintien du groupe social (expulsion fœtale, éjection de lait, comportement sexuel et interactions sociales). Legros a comparé l'AVP à une hormone égoïste et l'OT à une hormone altruiste, avec des actions intégratives ago-antagonistes ou «ying-yang» (4).

INTRICATIONS AVEC L'AXE HPA

Il est connu depuis longtemps que les patients déprimés présentent une hyperactivité de l'axe HPA. Les produits finaux de l'axe du stress, les glucocorticoïdes, exercent un rôle important dans l'état dépressif en influençant plusieurs systèmes de neurotransmetteurs dont la sérotonine et la noradrénaline. La CRH joue un rôle central dans la régulation de l'HPA et un rôle important dans les manifestations physiologiques et comportementales de l'anxiété et de la peur. La CRH agit en conjonction avec l'AVP pour stimuler la libération d'ACTH. Dans le PVN, la CRH et ses récepteurs sont co-localisés avec l'OT et l'AVP. Les études chez l'homme et chez l'animal indiquent que l'OT est capable de réduire les niveaux de base de glucocorticoïdes (5) et de réduire la réactivité de l'HPA (Fig. 2). Les études animales sur le stress psychologi-

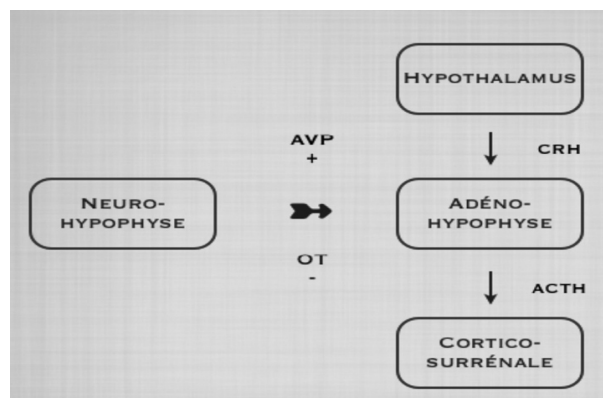


Figure 2. Influence de la neurohypophyse sur l'axe HPA.

que chronique indique un passage de la CRH à l'AVP dans le contrôle de l'activation pituitaire surrénalienne. Au niveau pituitaire, un stress prolongé est donc associé avec une certaine insensibilisation (*downregulation*) du récepteur à la CRH. Inversement, le récepteur à l'AVP est régulé à la hausse (*upregulation*).

Scott et Dinan (6) envisagent la dépression majeure comme un trouble du système du stress. Le dynamisme constant de l'HPA pourrait dépendre de l'activité effrénée de l'AVP par les niveaux élevés de cortisol ambiant. Le changement de la CRH à l'AVP, dans des situations de stress chronique, probablement secondaire à la *downregulation* des récepteurs à CRH pituitaires, pourrait représenter un composant de l'étiologie et une réponse à un autre déséquilibre hormonal. Une augmentation de l'activité du récepteur V1b dans la dépression est démontrée (7). L'augmentation du nombre de neurones à OT (mise en évidence par les études post-mortem) pourrait être un mécanisme physiologique compensatoire pour balancer et augmenter l'activité sérotoninergique en vue de mener à une meilleure humeur et au bien-être.

PEPTIDES NEUROHYPOPHYSAIRES ET TROUBLES DE L'HUMEUR

Trois champs d'investigations suggèrent que les neuropeptides hypothalamo-hypophysaires, AVP et OT, sont impliqués dans les troubles de l'humeur. Premièrement, les études animales ont démontrés que l'AVP et l'OT fonctionnent comme neuromodulateurs de la réponse au stress. Les études chez l'homme ont montré que les concentrations plasmatiques d'AVP varient en fonction de différents types de stress, alors que la libération normale est principalement contrôlée par les récepteurs osmotiques et volumétriques. Deuxièmement, une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien est trouvée chez 40 à 90 % des patients avec un épisode dépressif majeur. Les études sur la fonction de l'HPA dans la dépression révèlent de nombreuses anomalies. Ces anomalies sont plus prononcées chez les déprimés avec caractéristiques mélancoliques. Ces irrégularités incluent une élévation plasmatique, et sur les urines de 24 heures du cortisol libre, une non-suppression de la dexaméthasone, une hyperplasie des glandes surrénales et un épuisement de la libération d'ACTH dans le test à la CRH. Les mécanismes de l'hyperactivité de l'HPA seraient liés à une augmentation de la CRH hypothalamique et une augmentation de la sensibilité des surrénales à l'ACTH. Holsboer et Barden (8) ont émis l'hy-

pothèse que les mécanismes qui sous-tendent ces découvertes comprennent un affaiblissement de la fonction des récepteurs aux corticostéroïdes dans l'hippocampe et l'hypothalamus, conduisant à une augmentation de la synthèse et de la libération de la CRH et de l'AVP. Les neurones à la CRH dans le PVN de l'hypothalamus co-expriment l'AVP, et l'AVP a des synergies avec la CRH pour produire une activation du système pituitaire adrénocortical. Purba et al. (9) ont observé une augmentation de la transmission vasopressinergique dans la dépression concomitante à une augmentation du nombre de neurones qui expriment l'AVP et l'OT dans le PVN des patients déprimés. Troisièmement, les fonctions centrales médiées par l'AVP, comme l'attention, la mémoire, la nociception et le rythme circadien, sont fréquemment perturbées dans les troubles affectifs. Un rôle potentiel de l'AVP dans les maladies affectives a été postulé par Gold et al. (10). Ils postulent que les études animales montrent 1) qu'une déficience en AVP produit des déficits comportementaux qui sont inversés quand le peptide est remplacé et 2) qu'un système très développé existe pour sa distribution à travers le SNC. Ils ont aussi décrit des symptômes complexes dans les maladies affectives que l'AVP est connue pour influencer, comme les processus mnésiques et la sensibilité à la douleur, la synchronisation des rythmes biologiques, le temps et la qualité du sommeil en REM. Les noyaux suprachiasmatiques (SCN) seraient impliqués dans la régulation du nyctémère et le contenu des neurones à AVP (11). Ces neurones se projettent exclusivement dans le SNC et ne contribuent pas directement aux changements de concentrations plasmatiques en AVP. Cependant, les neurones à AVP du SNC se projettent au niveau de la région paraventriculaire de l'hypothalamus et peuvent directement influencer les niveaux plasmatiques d'AVP.

En se basant sur ces 3 lignes de conclusions, des changements plasmatiques, et dans le LCR, d'AVP et d'OT, pourraient être attendus chez des patients déprimés majeurs, mais de telles modifications n'ont jamais été démontrées de manière convaincante.

MESURES DE BASE ET PROFIL SYMPTOMATOLOGIQUE

Il y a relativement peu d'études sur le niveau plasmatique d'AVP dans la dépression. Les premières études n'ont d'abord mis en évidence aucun changement. En contraste, van Londen et al. (12) ont montré des concentrations plasmatiques élevées d'AVP chez des patients déprimés comparés aux contrôles. Dans cette étude, 52 déprimés majeurs et 37 contrôles ont été com-

parés; les concentrations en AVP étaient plus élevées dans la cohorte de déprimés, avec une élévation plus importante chez les déprimés mélancoliques. Certaines études ont montré une corrélation significative positive entre les niveaux plasmatiques périphériques d'AVP et l'hypercortisolémie chez des patients souffrant d'une dépression unipolaire. Il a été postulé qu'une augmentation de l'activité noradrénergique centrale causant une activation de la sécrétion d'ACTH et de cortisol, médiée à travers la CRH et l'AVP, pourrait sous-tendre l'hypercortisolémie observée chez certains déprimés. D'autres études ont rapporté que, comparés aux sujets contrôles, les patients déprimés présentaient une sécrétion en AVP ou AVP-neurophysines (13) diminuée.

A un niveau symptomatique, une relation a été proposée entre des concentrations plasmatiques en AVP élevées et le ralentissement psychomoteur. L'association d'une élévation en AVP avec une meilleure performance à une batterie de tests neuropsychologiques pourrait refléter un effet compensatoire de l'AVP sur les troubles cognitifs induits par l'hypercortisolémie chez les patients déprimés. Les niveaux plasmatiques d'AVP et d'AVP-neurophysines (14) ont aussi été reliés à la suicidalité.

Concernant les concentrations d'AVP dans le LCR, les patients déprimés ont révélé des valeurs significativement plus basses ou normales.

Quant aux concentrations plasmatiques d'OT, de rares études décrivent des niveaux sanguins diminués d'OT dans la dépression (15). Aucune différence significative entre les déprimés et les contrôles n'a été obtenue en regard de l'OT dans le LCR.

ÉTUDES POST-MORTEM

Une étude post-mortem de patients déprimés a révélé une augmentation du nombre de neurones exprimant l'AVP et l'OT dans les neurones hypothalamiques paraventriculaires (9). Une augmentation du nombre de neurones à CRH chez les déprimés a aussi été démontrée.

EFFET DES TRAITEMENTS

La fluoxétine diminue les niveaux de la CRH et d'AVP. L'administration chronique de fluoxétine réduit également la sécrétion hypothalamique d'AVP *in vitro*. En contraste, Heuser et al. (16) ont montré qu'un traitement par amitriptyline réduisait les concentrations de la CRH dans le LCR, mais n'avait pas d'effet sur les niveaux d'AVP. Des études plus importantes sont nécessaires avant de tirer des conclusions sur l'effet

des anti-dépresseurs sur l'activité centrale de l'AVP. Uvnas-Moberg et al. (17) ont montré que l'administration de citalopram produisait une augmentation statistiquement significative des taux plasmatiques d'OT, suggérant que la libération d'OT est un aspect important de l'action pharmacologique des SSRI.

UTILISATION THÉRAPEUTIQUE

L'utilisation efficace des antidépresseurs est de tendre à une normalisation des anomalies de l'HPA (18). Il semble de plus en plus évident que le système vasopressinergique pourrait jouer un rôle égal, si pas plus important que la CRH dans l'hyperactivité de l'HPA observée chez plus de 50% des patients déprimés. La démonstration que le récepteur pituitaire V1b pourrait être «uprégulé», dans la dépression, couplée au système vasopressinergique relativement réfractaire au cortisol circulant, fournit un cadre pour une perspective nouvelle dans le potentiel des antidépresseurs, dans le sens où les antagonistes du récepteur V1b pourraient présenter un bénéfice thérapeutique (SSR141915) (19). L'administration intranasale d'OT a montré des propriétés anxiolytiques chez des volontaires sains exposés au Trier Social Stress Test (20). De plus, l'OT paraît augmenter l'effet tampon du support social dans la réponse au stress. L'effet anxiolytique de l'OT et son rôle dans la promotion des interactions sociales pourraient avoir des conséquences positives dans la prévention de l'anxiété et de la dépression (17, 19).

CONCLUSION

Alors que l'AVP est connue comme un facteur stimulant l'ACTH, en synergie avec la CRH, depuis deux décennies, l'activité inhibitrice de l'OT est maintenant confirmée. Il est clair que l'OT a des effets comportementaux pro-sociaux et atténue la réponse au stress. L'AVP, par opposition, est associée à un statut défensif et au maintien de l'homéostasie. Il est donc possible que ces systèmes neuronaux soient une composante intégrale des mécanismes naturels qui luttent contre l'anxiété et la dépression. D'autres études sont nécessaires pour établir si l'implication précise de l'AVP et de l'OT dans la dépression majeure constitue un épiphénomène et un corrélat biologique ou élément central de la pathophysiologie du trouble. L'étude des polymorphismes génétiques affectant l'expression et la régulation du récepteur de l'AVP (21) et de l'OT et le développement d'agonistes et d'an-

tagonistes pourraient apporter une contribution substantielle.

BIBLIOGRAPHIE

- Legros JJ, Ansseau M.— Neurohypophyseal peptides and psychopathology. *Prog Brain Res*, 1992, **93**, 455-461.
- Scantamburlo G, Ansseau M, Legros J.J.— Neurophysins in mood disorders. *Neuropeptide Research Trends*. 2007. Ed : Bernice A. Levine, Nova Science Publishers, Inc.
- Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, et al.— Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 2005, **435**, 673-676.
- Legros JJ.— Inhibitory effect of oxytocin on corticotrope function in humans: are vasopressin and oxytocin ying-yang neurohormones? *Psychoneurol*, 2001, **26**, 649-655.
- Legros, JJ, Chiodera P, Demey-Ponsart E.— Inhibitory influence of exogenous oxytocin on adrenocorticotropin secretion in normal humansubjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982, **55**, 1035-1039.
- Scott LV, Dinan TG.— Vasopressin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: implications for the pathophysiology of depression. *Life Sciences*, 1998, **62**, 1985-1998.
- Scott LV, Dinan TG.— Anatomy of melancholia: focus on hypothalamic-pituitary-adrenal axis overactivity and the role of vasopressin. *J Anat*, 2005, **207**, 259-264.
- Holsboer F, Barden N.— Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev*, 1996, **17**, 187-205.
- Purba J, Hoogendijk W, Hofman M, Swaab D.— Increased numbers of vasopressin- and oxytocin-containing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1996, **53**, 137-143.
- Gold P, Goodwin F, Reus V.— Vasopressin in affective illness. *Lancet*, 1978, **1**, 1233-1236.
- Zhou JN, Riemersma R, Unmehopa U, et al.— Alterations in arginine-vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, **58**, 655-662.
- van Londen L, Goedkoop JG, van Kempen GM, et al.— Plasma levels of arginine-vasopressin elevated in patients with major depression. *Neuropsychol*, 1997, **17**, 284-292.
- Scantamburlo G, Hansenne M, Fuchs S, et al.— AVP- and OT-neurophysins response to apomorphine and clonidine stimulation in major depression. *Psychoneurol*, 2005, **30**, 839-845.
- Pitchot W, Scantamburlo G, Pinto E, et al.— Vasopressin-Neurophysin and DST in major depression : relation with suicidal behavior. *J Psychiatr Res*, **42**, 2007.
- Scantamburlo G, Hansenne M, Fuchs S, et al.— Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneurol*, 2007, **32**, 407-410.
- Heuser I, Bissette G, Dettling M, et al.— Cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and somatostatin in depressed patients and healthy controls : response to amitriptyline treatment. *Depress Anxiety*, 1998, **8**, 71-79.
- Uvnas-Moberg K, Bjorkstrand E, Hillegaart V, Ahlenius S.— Oxytocin as a possible mediator of SSRI-induced antidepressant effects. *Psychopharmacol*, 1999, **142**, 95-101.
- Scantamburlo G, Pitchot W, Pinto E, et al.— Therapeutic utilisations of Vasopressin and Oxytocin in mood disorders. Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune. *Drug Disc*, 2007, **1**, 157-161.
- Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Simiand J, et al.— Characterization of (2S,4R)-1-[5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-hydroxy-N,N-dimethyl-2-pyrrolidine carboxamide (SSR149415), a selective and orally active vasopressin V1b receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, **300**, 1122-1230.
- Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehler U.— Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychological stress. *Biol. Psychiatry*, 2003, **54**, 1389-1398.
- van West D, Del-Favero J, Aulchenko Y, et al.— A major SNP haplotype of the arginine vasopressin 1B receptor protects against recurrent major depression. *Mol Psychiatry*, 2004, **9**, 287-292.

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